

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS



 La
documentation
Française 

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS

RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Ministère des affaires sociales et de la Santé

Conseil national du Sida

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

La **documentation** Française

Ce rapport peut également être consulté sur le site :
www.sante.gouv.fr

« En application de la loi du 11 mars 1957 (art. 41) et du Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992, complétés par la loi du 3 janvier 1995, toute reproduction partielle ou totale à usage collectif de la présente publication est strictement interdite sans autorisation expresse de l'éditeur. Il est rappelé à cet égard que l'usage abusif et collectif de la photocopie met en danger l'équilibre économique des circuits du livre. »

© Direction de l'information légale et administrative, Paris 2013
ISBN : 978-2-11-009563-3
DF : 5HC35650



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre
LC/NL D12-7293

COURRIER ARRIVÉ
REÇU F

Paris, le 19 NOV. 2012

20 NOV. 2012

Cher Monsieur le Professeur, CONSEIL NATIONAL U

Les rapports du groupe d'experts chargé d'actualiser les recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ont été largement diffusés et constituent une référence nationale pour l'ensemble des professionnels concernés par l'infection par le VIH ainsi que pour les usagers du système de santé.

Vous avez bien voulu accepter de constituer, avec le Professeur Jean François Delfraissy, Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), un groupe d'experts chargé, sous l'égide du CNS et de l'ANRS, de l'élaboration d'un nouveau rapport dont la parution devrait se situer en 2013.

Il s'agit d'actualiser les recommandations émises en 2010 en tenant compte notamment du contexte épidémiologique, des avancées scientifiques, thérapeutiques et des évolutions sur la prévention et le dépistage.

La direction conjointe du rapport par vos deux instances, Conseil national du Sida et ANRS doit permettre d'édicter des recommandations dans les domaines sanitaires, sociaux, éthiques et organisationnels.

A cet effet, je vous confie la responsabilité de composer le groupe d'experts indépendants chargé d'élaborer ce rapport, en respectant les principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire inscrits dans la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et ses textes d'application, notamment ceux relatifs à la transparence des liens d'intérêts.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère considération.

Bonne nuit,

Christine Mueren

Monsieur le Professeur Patrick Yéni
Conseil national du SIDA
11 Place des Cinq Martyrs du Lycée Buffon
75696 Paris CEDEX 14



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre
LC/NL D12-7293

Paris, le 19 NOV. 2012

Mr Monsieur le Professeur,

Les rapports du groupe d'experts chargé d'actualiser les recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ont été largement diffusés et constituent une référence nationale pour l'ensemble des professionnels concernés par l'infection par le VIH ainsi que pour les usagers du système de santé.

Vous avez bien voulu accepter de constituer, avec le Professeur Patrick Yéni, Président du Conseil National du SIDA (CNS), un groupe d'experts chargé, sous l'égide du CNS et de l'ANRS, de l'élaboration d'un nouveau rapport dont la parution devrait se situer en 2013.

Il s'agit d'actualiser les recommandations émises en 2010 en tenant compte notamment du contexte épidémiologique, des avancées scientifiques, thérapeutiques et des évolutions sur la prévention et le dépistage.

La direction conjointe du rapport par vos deux instances, Conseil national du Sida et ANRS doit permettre d'édicter des recommandations dans les domaines sanitaires, sociaux, éthiques et organisationnels.

A cet effet, je vous confie la responsabilité de composer le groupe d'experts indépendants chargé d'élaborer ce rapport, en respectant les principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire inscrits dans la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et ses textes d'application, notamment ceux relatifs à la transparence des liens d'intérêts.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,

Marisol TOURAINE

Monsieur le Professeur Jean-François Delfraissy
Agence nationale de recherche sur le SIDA
101 rue de Tolbiac
75013 Paris

Groupe des experts «Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH»

Sous la direction du professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U 943, Université Paris-6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux-2
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Besançon
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Renaud PERSIAUX	TRT-5, AIDES, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte-Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Participants aux commissions de travail

Commission «Épidémiologie de l'infection par le VIH en France»

Sous la direction de Dominique COSTAGLIOLA, INSERM U943 et université Paris-6

- R. DRAY-SPIRA, INSERM U1018 et université Paris-Sud, Villejuif
- F. PILORGE, AIDES, Paris
- C. SEMAILLE, InVS, Saint-Maurice (94)
- P. TATTEVIN, CHU Rennes
- L. WITTKOP, INSERM U897 et université Bordeaux-Segalen, Bordeaux

Commission «Dépistage et prévention»

Sous la direction du docteur François BOURDILLON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

- A. BLANC, Médecine générale, Morangis (91)
- E. BOURGEOIS-FISSON, AIDES, Paris
- F. BRUN-VEZINET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- P. DHOTTE, CMS/CDAG/CIDDIST Figuier, Paris
- M. DIXNEUF, Sidaction, Paris
- H. FISCHER, Act-Up, Paris
- S. LE VU, InVS, Saint-Maurice (94)
- F. LERT, INSERM U1018, Villejuif
- N. LYDIE, INPES, Saint-Denis (93)
- V. SUPERVIE, INSERM U943 et université Pierre-et-Marie-Curie, Paris
- M.-A. VALANTIN, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Personnes auditionnées

- N. DERCHE, Le Kiosque Infos Sida et toxicomanie, Paris
- M.-C. LE MARTELOT, CDAG/CIDDIST du Conseil général (56)
- M. NACHER, CH Cayenne
- N. SPENATTO, CDAG/CIDDIST, Hôpital La Grave, Toulouse
- M. OHAYON, Centre de santé «Le 190», Paris
- Y. YAZDANPANAHI, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

Commission «Traitement antirétroviral»

Sous la direction du professeur Bruno HOEN, CHU Besançon

- F. BONNET, CHU Bordeaux
- C. DELAUGERRE, CHU Saint-Louis, Paris
- P. DELOBEL, CHU Toulouse

C. GOJJARD, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
R. PERSIAUX, TRT-5, AIDES, Paris
D. REY, CHU Strasbourg
C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
A.-M. TABURET, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Personnes auditionnées

C. JACOMET, CHU Clermont-Ferrand
Y. YAZDANPANAH, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

Commission «Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et prise en charge des comorbidités»

Sous la direction du professeur Fabrice BONNET, CHU Bordeaux

F. BOCCARA, CHU Saint-Antoine, Paris
J. CAPEAU, CHU Saint-Antoine, Paris
D. COSTAGLIOLA, INSERM U943 et université Paris-6
A. FREIRE-MARESCA, CHU Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
J. GASNAULT, CHU de Bicêtre, Paris
H. IZZEDINE, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
V. LE MOING, CHU Montpellier
F.-X. LESCURE, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
L. MICHEL, INSERM, Paris
R. PERSIAUX, TRT-5, AIDES, Paris
I. POIZOT-MARTIN, CHU Marseille
C. RABAUD, CHU Nancy
S. ROZENBERG, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
A. SIMON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
P. SOGNI, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
P. TATTEVIN, CHU Rennes
P. THIBAUT, médecine générale, Bordeaux
M.-A. VALANTIN, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. VIGOUROUX, CHU Saint-Antoine, Paris

Personnes auditionnées

C. BENKHOUCHE, AIDES, Paris
N. BERNARD, CHU Bordeaux
M.-A. GARZO, ARCAT, Paris
V. LAPORTE, AIDES, Paris
J.-M. LEGALL, AIDES, Paris
A. MAKINSON, CHU Montpellier
P. MERCIÉ, CHU Bordeaux
M. OHAYON, Centre de santé «Le 190», Paris
D. ROJAS CASTRO, AIDES, Paris
J.-P. VIARD, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris

Commission « Co-infections par les virus des hépatites »

Sous la direction du professeur Lionel PIROTH, CHU Dijon

M. BOURLIÈRE, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
P. CACOUB, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
H. FONTAINE, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
P. HALFON, Hôpital européen, Marseille
M. KORZEC, TRT-5, Collectif hépatites virales, Sida info service, Paris
K. LACOMBE, CHU Saint-Antoine, Paris
M. L'HENAFF, TRT-5, Collectif Hépatites virales, ARCAT, Paris
G.-P. PAGEAUX, CHU Montpellier
G. PEYTAVIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
G. PIALOUX, CHU Tenon, Paris
D. SALMON, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
P. SOGNI, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
C. SOLAS, CHU Marseille

Commission « Cancers »

Sous la direction du docteur Isabelle POIZOT-MARTIN, CHU Sainte-Marguerite, Marseille

L. ABRAMOWITZ, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
F. BONNET, CHU Bordeaux
F. BOUÉ, CHU Antoine-Béclère, Clamart
M. BOURLIÈRE, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
J. CADRANEL, CHU Tenon, Paris
D. COSTAGLIOLA, INSERM U943 et université Paris-6
I. ETIENNEY, Hôpital des Diaconesses – La Croix Saint-Simon, Paris
R. GARRAFFO, CHU Nice
I. HEARD, CHU Pitié-Salpêtrière, Institut Pasteur, Paris,
A. LAVOLÉ, CHU Tenon, Paris
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
A. MAKINSON, CHU Montpellier
L. MANDELBROT, CHU Louis-Mourier, Colombes
E. OKSENHENDLER, CHU Saint-Louis, Paris
J.-P. SPANO, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Commission « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »

Sous la direction du professeur Olivier LORTHOLARY, CHU Necker-Enfants malades et Institut Pasteur, Paris

F. ADER, CHU Lyon
G. BRETON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
O. BOUCHAUD, CHU Avicenne, Bobigny

N. DE CASTRO, CHU Saint-Louis, Paris
B. DENIS, INSERM U943, Paris
N. DUPIN, CHU Cochin-Broca, Paris
F. LANTERNIER, CHU Necker-Enfants malades et Institut Pasteur, Paris
O. LAUNAY, CHU Cochin, Paris
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
V. LE MOING, CHU Montpellier
J. PACANOWSKI, CHU Saint-Antoine, Paris
M. REVEST, CHU Rennes

Personnes auditionnées

A. BOURGARIT, CHU Strasbourg
G. CARCELAIN, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. CHARLIER-WOERTHER, CHU Necker-Enfants malades et Institut Pasteur, Paris
J. GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
I. HEARD, CHU Pitié-Salpêtrière et Institut Pasteur, Paris
M. WOLFF, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

Commission « Désir d'enfant et grossesse »

***Sous la direction du professeur Laurent MANDELBROT,
CHU Louis-Mourier, Colombes***

A. BERREBI, CHU Toulouse
S. BLANCHE, CHU Necker-Enfants malades, Paris
V. BOYER, AIDES, Paris
L. BUJAN, CHU Toulouse
F. DABIS, INSERM U897 et université Bordeaux-2
P. FAUCHER, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
A. FAYE, CHU Robert-Debré, Paris
S. MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
M. PARTISANI, CHU Strasbourg
C. ROUZIQUX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. TAERON, ARCAT, Paris
R. TUBIANA, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J. WARSZAWSKI, INSERM U1022, Le Kremlin-Bicêtre

Personnes auditionnées

D. HIRT, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
L. PIROTH, CHU Dijon
A.-M. TABURET, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

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

Sous la direction du professeur Albert Faye, CHU Robert-Debré, Paris

S. BLANCHE, CHU Necker-Enfants malades, Paris
M.-L. CHAIX, CHU Necker, Paris
C. DOLLFUS, CHU Trousseau, Paris
P. FRANGE, CHU Necker-Enfants malades, Paris
I. FUNCK BRENTANO, CHU Necker-Enfants malades, Paris
F. MONPOUX, CHU Nice
G. POINT, TRT-5, Dessine-moi un mouton, Paris
I. THURET, CHU La Timone, Marseille
J.-M. TRELUYER, CHU Cochin, Paris
J. TRICOIRE, CHU Toulouse
N. TROCMÉ, CHU Trousseau, Paris

Personnes auditionnées

G. FIRTION, CHU Cochin, Paris
V. JEANTILS, CHU Jean-Verdier, Bondy
V. RELIQUET, CHU Nantes

Commission «Primo-infection à VIH»

Sous la direction du professeur Cécile GOUJARD, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

A. CHÉRET, CHU Tourcoing
C. LASCOUX-COMBE, CHU Saint-Louis, Paris
A. LE PALEC, TRT-5, Sida info service, Paris
L. MEYER, INSERM U1018 et université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre
L. MORAND-JOUBERT, CHU Saint-Antoine, Paris
J. PACANOWSKI, CHU Saint-Antoine, Paris
C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants-malades, Paris

Commission «Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux»

Sous la direction du professeur Françoise BRUN-VÉZINET CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

V. CALVEZ, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-L. CHAIX, CHU Necker-Enfants-malades, Paris
D. COSTAGLIOLA, INSERM U 943 et université Paris-6
C. DELAUGERRE, CHU Saint-Louis, Paris
D. DESCAMPS, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
J. IZOPET, CHU Toulouse
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
A.-G. MARCELIN, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
S. MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

G. PEYTAVIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
C. ROUZIUX, CHU Necker-Enfants-malades, Paris

Commission « Diversité des VIH : conséquences pour la prise en charge »

***Sous la direction du professeur Sophie MATHERON,
CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris***

F. BARIN, CHU Tours
F. BRUN-VEZINET, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
M.-L. CHAIX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
F. DAMOND, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
H. FISCHER, TRT-5, Act-Up, Paris
J.-C. PLANTIER, CHU Rouen
F. SIMON, CHU Saint-Louis, Paris

Commission « Prise en charge des accidents d'exposition au sang et sexuelle chez l'adulte »

***Sous la direction du docteur David REY,
CHU Strasbourg***

D. ABITEBOUL, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
E. BOUVET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
E. CASALINO, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
E. COOK, TRT-5, AIDES, Pantin
L. CUZIN, CHU Toulouse
J. GHOSN, CHU Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, Paris
F. LOT, InVS, Saint-Maurice (94)
A. LE PALEC, TRT-5, Sida info service, Paris

Personne auditionnée

C. RABAUD, CHU Nancy

Commission « Organisation des soins »

***Sous la direction du docteur Anne SIMON, CHU Pitié-Salpêtrière,
Paris***

Pour COREVIH et parcours de soins

F. BARBIER, AIDES, Paris
A. BLANC, médecine générale, Morangis (91)
F. BONNET, CHU Bordeaux
D. LACOSTE, CHU Bordeaux
T. MAZARS, médecine générale, Villeneuve-la-Garenne (92)
C. MICHON, ESTHER
J. PHALIP LEBESNERAIS, CH Ville-Évrard
F. PILORGÉ, AIDES, Paris

P. PUGLIÈSE, CHU Nice,
B. RIFF, médecine générale, Lille
E. SALAT, TRT-5, Actions traitement, Paris
J.-P. VINCENSINI, médecine générale, Paris

Pour filière d'aval

J. GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Pour lieux de privation de liberté

K. CHEMLAL, INPES, Saint-Denis (93)
A. HAAS, AIDES, Paris
L. MICHEL, CSAPA Pierre-Nicole, Inserm U669, Paris
R. NOUIOUAT, Sidaction, Paris
H. ÉLLISSIER, Sida info service, Paris

Personnes auditionnées

S. FARBOS, CH Côte basque, Bayonne
P. GABACH, CNAM des travailleurs salariés, DDGOS
M. OHAYON, Centre de santé « Le 190 », Paris
Y. POINSIGNON, CH Bretagne Atlantique, Vannes

Les membres du Groupe de travail technique national COREVIH : C. FAVIER COREVIH Languedoc-Roussillon ; M. MARY-KRAUSE, INSERM U943, cohorte FHDH-ANRS CO4 ; F. BOUHIER, COREVIH Aquitaine ; J.-M. POLESEL, COREVIH PACA Ouest Corse ; M. DIXNEUF, Sidaction, Paris ; E. ROUVEIX, COREVIH IDF OUEST ; J.-L. ECOBICHON, COREVIH IDF OUEST ; T. MAY, COREVIH Lorraine Champagne-Ardenne ; F. LEBRUN, COREVIH Haute-Normandie

Commission

«Conditions de vie pour un succès thérapeutique»

***Sous la direction du professeur Sophie MATHERON,
CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris et de monsieur Renaud PERSIAUX,
TRT-5, AIDES, Paris***

M. CELSE, Conseil national du Sida
H. FISCHER, TRT-5, Act-Up, Paris
P. GABACH, CNAM des travailleurs salariés, DDGOS
M. GUEZENNEC, CPAM 92
G. LAGRANGE, ARCAT, Paris
F. LERT, INSERM U1018, Villejuif
D. MAILLE, Comité médical pour les exilés, Le Kremlin-Bicêtre
M.-D. PAUTY, Médecins du monde, Paris
A. TOULLIER, AIDES, Paris

Personnes auditionnées

F. BLADOU, AIDES, Paris
S. FOURAN-PERALTA, Sidaction, Paris

Commission « Pharmacologie »

Sous la direction du docteur Anne-Marie TABURET, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

- R. GARRAFFO, CHU Nice
- G. PEYTAVIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- C. SOLAS, CHU Marseille

Groupe de relecture et synthèse

- F. DABIS, INSERM U897, université Bordeaux-2
- P. DELOBEL, CHU Toulouse
- C. GOUJARD, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- M. l'HENAFF, TRT-5, Collectif Hépatites virales, ARCAT, Paris
- Ph. MORLAT, CHU Bordeaux
- R. PERSIAUX, TRT-5, AIDES, Paris
- C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants-malades, Paris
- P. TATTEVIN, CHU Rennes

Remerciements

Pour avoir favorisé la tenue des réunions du groupe d'experts :

- S. LECARPENTIER, *Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales*
- A. MOUSSOU, *Conseil national du Sida*

Pour avoir favorisé la préparation à l'édition du rapport :

- E. MOUILLET, *ISPED, Bordeaux*
- J. BRESSY, *Conseil national du Sida*

Méthodologie de constitution et travail du groupe d'experts et des commissions thématiques

Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, a confié le 19 novembre 2012 au professeur Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), et au professeur Patrick Yeni, président du Conseil national du Sida (CNS), la responsabilité de conduire l'actualisation des recommandations françaises de prise en charge des personnes infectées par le VIH (cf. lettres de mission en préambule au présent rapport). Ceux-ci ont désigné le professeur Philippe Morlat pour présider un groupe d'experts dont la mise en place a été effectuée le 11 janvier 2013.

Comme en 2010, le groupe comporte 21 cliniciens, biologistes et scientifiques travaillant dans des champs professionnels complémentaires et 2 représentants du milieu associatif.

Le professeur Morlat a été chargé de coordonner les travaux dans le respect des principes de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, notamment ceux concernant les dispositions relatives aux liens d'intérêts. Le groupe a fonctionné selon les principes de l'instruction du 2 août 2012 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la déclaration publique d'intérêts (DPI) pour les membres des commissions et conseils placés auprès des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Chaque membre du groupe a rempli une DPI selon le modèle officiel (arrêté du 5 juillet 2012 et instruction du 2 août 2012) qui a été transmise au décours de la première réunion au CNS afin de permettre son archivage et la mise en ligne (site internet du CNS) de la partie des DPI susceptible d'être rendue publique.

Le groupe s'est réuni à dix reprises durant le premier semestre 2013. À chaque réunion, le président du groupe s'est assuré de la compatibilité des discussions avec les liens d'intérêt déclarés par les membres. L'analyse des DPI a amené le président à demander à trois membres du groupe de ne pas participer aux débats relatifs à un chapitre du rapport pour lesquels il jugeait qu'il existait pour la thématique en question, des conflits d'intérêts potentiels.

Le travail en groupe plénier s'est accompagné de travaux en 16 commissions thématiques, chacune dirigée par un ou des membres du groupe, et auxquelles ont participé soit des membres du groupe lui-même, soit d'autres participants auxquels il a également été demandé de remplir une DPI dans un souci de transparence, mais sans gestion des potentiels conflits d'intérêts. Ce régime plus souple a été établi car les commissions de travail étaient certes chargées d'éclairer le groupe sur l'état des connaissances du domaine et d'établir des propositions de recommandation, mais c'est le groupe d'experts lui-même qui avait la responsabilité de la rédaction finale des recommandations.

Le groupe et les commissions (ou leurs coordonnateurs) ont pu auditionner ponctuellement des personnalités qualifiées auxquelles le remplissage d'une DPI n'a pas été demandée.

Un groupe de relecture, chargé de la mise en forme finale et de l'harmonisation des propos des différents chapitres, et réunissant huit membres du groupe d'experts s'est réuni à trois reprises durant le mois de juin.

Les membres des groupes et commissions n'ont reçu aucune rémunération pour leur participation à ce rapport mais les dispositions de l'arrêté du 25 juillet 2012 ont été appliquées pour la prise en charge des déplacements et frais de mission des membres provinciaux du groupe d'experts et des commissions thématiques.

La plupart des recommandations édictées dans ce rapport sont assorties d'une gradation et d'un niveau de preuve, reposant sur les définitions exprimées dans les tableaux ci-dessous.

Gradation des recommandations

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

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

Échelle*	Définition
I	Au moins 1 essai clinique randomisé; méta-analyses d'essais randomisés
II	Essais cliniques non randomisés; cohortes ou études cas-contrôle; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
III	Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

* Nous n'avons retenu pour les échelles que les données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture.

Sommaire

Groupe des experts «Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH»	5
Participants aux commissions de travail	6
Méthodologie de constitution et travail du groupe d'experts et des commissions thématiques	14
Avant-propos	21
1. Épidémiologie de l'infection par le VIH en France	25
Les données d'épidémiologie descriptive en 2011	25
L'étude Prévacar réalisée auprès des personnes détenues en 2010 (InVS et DGS).....	34
Des facteurs de risque fréquents de morbidité chronique (Aquitaine ANRS CO3, VESPA 2, FHDH ANRS CO4 HEPAVIH ANRS CO13)	34
Une morbidité qui se diversifie (FHDH ANRS CO4, Aquitaine ANRS CO3)	35
2. Dépistage	41
Les enjeux du dépistage	41
Quelles stratégies de dépistage ?	45
La place des nouveaux tests de dépistage	50
3. Prévention	57
Les outils de la prévention	57
La prévention mise en œuvre	67
4. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte	77
Objectifs du traitement antirétroviral	77
Initiation d'un premier traitement antirétroviral.....	77
Choix du premier traitement antirétroviral.....	80
Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral	89
Suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	92
Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique	94
Prise en charge des situations d'échec virologique	97
Perspectives	100
Médicaments génériques et considérations médico-économiques	102
Annexe 1. Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés en 2013	110
Annexe 2. Adaptation des doses des antirétroviraux éliminés par voie rénale en fonction de la clairance de la créatinine	112
Annexe 3. Caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux (ARV) et concentrations plasmatiques résiduelles (C min) à atteindre lorsque des dosages sont recommandés	113
5. Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et prise en charge des comorbidités	115
Introduction	115
Dispositif d'annonce de la séropositivité	116

Prise en charge initiale.....	117
Personne vivant avec le VIH non traitée.....	124
Personne vivant avec le VIH traitée par ARV.....	125
Prise en charge des comorbidités incidentes au cours de l'infection par le VIH.....	132
6. Co-infections par les virus des hépatites	173
Introduction.....	173
Co-infection VIH-VHC.....	173
Co-infection VIH-VHB.....	195
Éducation thérapeutique et accompagnement du patient.....	203
Cirrhose.....	204
Autres hépatites virales (A et E).....	206
Annexe 1. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prises en charge.....	216
Annexe 2. Schéma d'administration de l'érythropoïétine.....	217
Annexe 3. Prise en charge d'une éruption sous télaprévir.....	218
Annexe 4. Contacts associatifs.....	219
Annexe 5. Scores.....	219
7. Cancers	221
Introduction.....	221
Données épidémiologiques.....	222
Recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers.....	223
Prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer.....	224
Dépistage et prise en charge des affections malignes chez le patient infecté par le VIH...	231
8. Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs.....	251
Épidémiologie des infections opportunistes.....	251
Pneumocystose et toxoplasmose.....	253
Tuberculose.....	255
Infections à <i>Mycobacterium avium</i>	258
Infections bactériennes (hors mycobactérioses).....	258
Infections à cytomégalovirus (CMV).....	260
Infections à Herpes Simplex Virus (HSV).....	262
Infections à Virus Varicelle Zona (VZV).....	262
Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus.....	263
Encéphalite VIH.....	264
Grippe.....	265
Infections fongiques.....	266
Mycoses endémiques.....	268
Parasitoses intestinales.....	269
Leishmaniose viscérale.....	270
Infections sexuellement transmissibles (IST).....	271
Particularités chez la femme enceinte.....	274
Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes?.....	276
Syndrome inflammatoire de restauration immune.....	278
Voyages.....	281
Vaccinations.....	282

9. Désir d'enfant et grossesse	297
Introduction	297
Désir d'enfant	297
Procréation naturelle	300
Assistance médicale à la procréation (AMP)	302
Contraception	305
Interruption volontaire de grossesse (IVG)	307
Dépistage du VIH et procréation	307
Grossesse	308
Prise en charge du nouveau-né	323
10. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	339
Introduction	339
Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie	339
Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi	340
Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections	346
Cancers	348
Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité	348
L'adolescent infecté par le VIH	349
Annexes	355
11. Primo-infection à VIH	361
Contexte épidémiologique	361
Quand évoquer une primo-infection à VIH ?	361
Arguments pour un traitement rapide	362
Indications et objectifs du traitement antirétroviral	363
Modalités du traitement antirétroviral	364
12. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	369
Mécanismes de la résistance	369
Tests de résistance	372
Résistance et VIH-1 de sous-type non-B	373
Résistance et populations virales minoritaires	373
Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux	374
Détection de la résistance dans le LCR et l'ADN cellulaire	375
Indications des tests génotypiques de résistance	375
13. Diversité des VIH : conséquences pour la prise en charge (infections par VIH-2, VIH-0 et groupe non-M, VIH-1 groupe M non-B)	379
Introduction	379
Infection par VIH-2	380
Doubles séropositivités VIH-1/VIH-2	383
Infections par les VIH-1 de groupes non-M (groupes O, N et P)	384
Infections par VIH-1 de groupe M de sous-types non-B (hors résistance, traitée dans le chapitre « Résistance »)	385
14. Prise en charge des accidents d'exposition au sang et sexuelle chez l'adulte et l'enfant	391
Introduction	391
Épidémiologie	391
Risque de transmission du VIH, du VHC et du VHB	392

Circuit de prise en charge.....	393
Traitements postexposition au VIH.....	394
Autres traitements postexposition.....	397
Suivi sérologique après un AES.....	398
AES lors d'un séjour en pays de forte endémie.....	400
Spécificités pédiatriques des accidents d'exposition au VIH.....	400
Annexe.....	405
15. Organisation des soins.....	409
Parcours de soins et de santé d'une personne vivant avec le VIH en 2013.....	409
Filières d'aval.....	415
Les soins dans les lieux de privation de liberté.....	418
Les COREVIH.....	422
16. Conditions de vie pour un succès thérapeutique.....	431
Introduction.....	431
Enjeux éthiques et sociétaux de la prise en charge, droits fondamentaux.....	431
Lutte contre les discriminations.....	433
Conditions de vie des personnes vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011....	436
Dispositifs de droit commun.....	438
Développement d'une offre de santé sexuelle.....	444
Accès aux soins des populations en situation de précarité légale ou administrative.....	445
Départements d'Outre-mer.....	446
Rôle des associations.....	447
Annexe	
Interactions médicamenteuses.....	453
Index.....	471

Avant-propos

Trente ans ! Il aura donc fallu trente ans pour qu'une équation somme toute conventionnelle en infectiologie « un agent infectieux pathogène = un traitement » s'applique à toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France. Le concept de traitement précoce au cours de l'infection VIH avait été désavoué par les premiers essais thérapeutiques menés dans la fin des années 1980, en particulier par l'essai franco-anglais Concorde. Le développement et la mise à disposition d'une trentaine de molécules antirétrovirales, l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance de ces médicaments, leur utilisation combinée dans d'innombrables essais institutionnels ou industriels, l'étude de nombreuses cohortes nationales ou internationales, auront été nécessaires pour démontrer l'impact bénéfique des trithérapies sur la santé globale des patients et la moindre transmission du virus dans la population et aboutir ainsi à cette nouvelle recommandation de prise en charge. Les messages portés par nos recommandations thérapeutiques, en particulier celui concernant l'initiation de traitement, sera relayé par la publication en langue anglaise d'ici la fin de l'année 2013 du texte relatif au traitement antirétroviral de l'adulte dans une revue scientifique internationale; nous espérons participer ainsi au partage mondial des connaissances qui a toujours constitué une force dans le domaine de l'infection VIH.

Nous pouvons désormais envisager que les PVVIH puissent bénéficier d'une espérance de vie proche voire identique à celle des personnes non infectées. Cette vie, notre communauté se doit aussi de la rendre la plus harmonieuse possible tant sur le plan physique que psychique et social, permettant au plus grand nombre de PVVIH, sans oublier les enfants et adolescents concernés, de vivre dans un état de bonne santé au sens «OMS» du terme. Notre groupe a essayé de répondre à ces objectifs en émettant des recommandations relatives à toutes les dimensions de la prise en charge et à l'accompagnement des PVVIH. Nos avis tentent par ailleurs de concilier des recommandations standardisées basées sur les preuves («evidence-based guidelines») et des recommandations individuelles personnalisées («personalized medicine»), parfois opposées dans les discussions académiques.

Nous croyons au bénéfice apporté par la proposition précoce d'un traitement aux PVVIH mais il existe pourtant encore en France 30 000 personnes porteuses du virus et qui l'ignorent. Outre l'impact délétère sur leur état de santé, la méconnaissance de leur séropositivité les amène à contribuer, malgré elles, au maintien d'une épidémie active dans notre pays où le nombre de nouvelles contaminations ne baisse pas. Toujours favorables à un dépistage très large de l'infection dans la population générale, nous avons néanmoins, dans le souci d'une plus grande efficacité, précisé les circonstances de dépistage nous semblant les plus pertinentes, nuanciant quelque peu les recommandations de dépistage généralisé émises en 2012. Comme d'autres organismes avant nous, notre groupe reconnaît l'intérêt potentiel des autotests de diagnostic pour favoriser le dépistage de personnes réticentes à fréquenter les lieux de dépistage classiques et recommande des mesures d'accompagnement spécifiques.

L'évolution des connaissances amène aujourd'hui la prévention de l'infection par le VIH à être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral lui-même (concept international du TASP «Treatment AS Prevention»). Ce concept de TASP permet également d'envisager des attitudes novatrices dans le cadre de la prévention de la transmission du virus au sein des couples sérodifférents, de la mère à l'enfant et au décours de tout évènement exposant au risque viral. La prévention doit de plus être envisagée en intégrant les autres infections sexuellement transmissibles. Nous émettons des recommandations détaillées dans ce domaine et prôtons un renforcement de l'éducation à la sexualité qui reste insuffisamment développée dans notre pays.

C'est en gagnant le combat du dépistage que l'on pourra, en permettant au plus grand nombre de PVVIH de connaître leur statut sérologique et en leur proposant un traitement dès le diagnostic, espérer gagner la bataille contre l'épidémie. Ce concept doit bien sûr se concevoir progressivement à l'échelle internationale pour permettre d'arriver à la «AIDS-free generation» à laquelle la communauté mondiale aspire tant.

D'avantage de dépistages, davantage de traitements, tout ceci à un coût que nous n'ignorons pas. C'est dans un esprit de responsabilité que l'aspect économique a naturellement trouvé une place dans nos réflexions. Nous avons, avec une certaine part d'empirisme sans doute, tenu compte dans nos débats et nos conclusions du coût que les soins représentent pour la collectivité, qu'ils s'agissent du prix des médicaments antirétroviraux, de la nature ou de la périodicité de réalisation des examens biologiques ou complémentaires ou de la nature du parcours de soins des patients. Cette considération, encore balbutiante dans le processus décisionnel, sera à mieux prendre en compte à l'avenir avec l'appui de structures ou personnes aux compétences affirmées dans l'évaluation médico-économique; ainsi un accès équitable à des soins de qualité pourra continuer à être apporté en France à un nombre croissant de PVVIH.

Les travaux du groupe ont également porté sur la prospective en termes d'organisation des soins et sur un meilleur équilibre entre la surveillance hospitalière et celle réalisée en «ville», conférant au médecin généraliste un rôle affirmé dans le processus de prise en charge, rôle favorisé par la chronicité de l'infection et l'importance des comorbidités auxquelles sont confrontées les PVVIH. Ce rapport est d'ailleurs source de recommandations actualisées relatives au dépistage, à la prévention et au traitement des pathologies associées telles hépatites virales, cancers, infections, maladies métaboliques, cardiovasculaires, pulmonaires, osseuses, rénales, neurologiques et psychiatriques.

Les recommandations établies consensuellement par les 23 membres du groupe d'experts ont bénéficié de la réflexion préalable d'un collectif ayant rassemblé, au sein de différentes commissions de travail, près de 200 personnes impliquées dans des champs thématiques variés. Parmi eux il est important de souligner la participation de nombreux représentants des associations de patients. Cette disposition, déjà présente dans le cadre des précédentes éditions du rapport d'experts, nous a permis de mieux prendre en considération, dans la limite de notre mission et avec un esprit partagé de responsabilité, les perceptions et souhaits des PVVIH quant à leur prise en charge et leurs attentes en termes de qualité de vie. Nous avons ainsi développé un certain nombre de propositions dans le domaine social et éthique, parfois non spécifiques à la pathologie VIH, mais s'attachant aux modes de vie de personnes fragilisées auxquelles le soutien de la collectivité apparaît être une mesure indissociable des dispositions d'ordre sanitaire.

Ce travail a été porté par un groupe uni par le souci d'améliorer la qualité des soins au bénéfice de tous dans une démarche alliant rigueur scientifique, indépendance du jugement, et respect de la parole de l'autre. Nous souhaitons que notre réflexion ne s'interrompe pas avec la remise du présent rapport et avons prévu de maintenir une veille scientifique régulière permettant d'intervenir dans l'expression publique selon les nécessités apportées par l'évolution des connaissances durant la période biennale qui sépare habituellement la parution des rapports du groupe d'experts.

Nombre de nos réflexions et recommandations ont pu être étayées par des données recueillies par des équipes françaises d'épidémiologie ou de sciences humaines et sociales de grande qualité, et aussi par les résultats de travaux menés par l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales. Le suivi de la plupart de nos recommandations est de plus raisonnablement envisageable car nous nous situons dans un contexte de prise en charge globale des personnes malades ou vulnérables que de nombreux pays nous envient. Cette prise en charge peut certes encore idéalement progresser mais commençons déjà à défendre l'existant : notre groupe plaide pour que les efforts que la communauté nationale a portés sur la mise en place des structures de surveillance, de recherche et de soins relatives à l'infection par le VIH continuent à être soutenues avec vigueur. Notre vigilance s'exercera également à cet endroit.

Je ne peux conclure cet avant-propos sans remercier chaleureusement les membres du groupe d'experts, et au-delà l'ensemble des participants aux commissions thématiques, dont l'esprit participatif, la force de travail, le souci du bien commun et la tolérance, ont permis de mener à bien, et dans un délai court, ce rapport. J'espère que leurs efforts seront récompensés par l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des PVVIH et celle du travail des équipes se mobilisant auprès d'eux.

Qu'il me soit enfin permis de remercier le professeur Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales, et le professeur Patrick Yeni, président du Conseil national du Sida, pour la confiance qu'ils m'ont accordée en me confiant la direction du groupe d'experts et pour l'appui qu'ils m'ont apporté durant la réalisation des travaux.

Philippe MORLAT

1 Épidémiologie de l'infection par le VIH en France

L'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. Les principales données présentées dans ce chapitre et dans le reste de l'ouvrage sont celles de 2010 ou de 2011, lorsqu'elles sont disponibles. La France dispose actuellement d'un bon dispositif de collecte et d'interprétation des données épidémiologiques pour décrire les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et la progression de leur maladie, avec un rôle complémentaire des données de la surveillance, des études transversales et transversales répétées, telle que PREVACAR ou VESPA2 et des cohortes ANRS. Des données épidémiologiques complémentaires sont présentées dans certains chapitres du rapport.

Les données d'épidémiologie descriptive en 2011

7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (ANRS AC23)

L'incidence est le nombre de nouvelles personnes infectées par le VIH par unité de temps dans une entité géographique donnée, alors que la prévalence est le pourcentage de PVVIH à un moment donné. Les nouveaux diagnostics, dont la déclaration est obligatoire en France depuis 2003, ne renseignent qu'indirectement sur l'incidence puisqu'ils dépendent à la fois de l'incidence et de la pratique de dépistage et de diagnostic. Il n'est donc pas licite d'interpréter les évolutions du nombre de nouveaux diagnostics comme des évolutions d'incidence de l'infection, alors que cette interprétation est très fréquente tant dans la presse que dans le milieu médical. En 2009, dans le cadre de l'Action coordonnée 23 de l'ANRS, deux méthodes de calcul de l'incidence [1, 2] à partir de la déclaration obligatoire de séropositivité ont fourni des estimations de l'incidence de l'infection par le VIH en France. Pour les deux méthodes, ces estimations d'incidence représentent des contaminations se produisant une année donnée permettant d'expliquer le nombre de nouveaux diagnostiqués en France. Elles incluent donc des personnes contaminées à l'étranger mais diagnostiquées en France. Elles dépendent de la qualité des données de déclaration obligatoire, des méthodes utilisées pour imputer les données manquantes pour certaines des caractéristiques, de la correction de la sous-notification et pour les deux dernières années de la correction du délai de déclaration. Sur la période 2004-2007, les deux méthodes produisent des estimations proches, de l'ordre de 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (avec des intervalles de confiance à 95 % [IC 95 %] entre 5 500 et 9 300 cas), soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 personnes-années (Pa) pour la France entière, Métropole plus départements d'outre-mer (DOM). Environ 40 à 50 % des nouvelles contaminations se produisent chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Le taux d'incidence est particulièrement élevé dans ce groupe (de l'ordre de 1 000 pour 100 000 par an), montrant que l'épidémie n'est pas du tout contrôlée dans la population des HSH, suivi par celui de l'incidence chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (240 pour 100 000 par an) et les usagers de drogue par voie intraveineuse (UDI) (de l'ordre de 90 pour 100 000 par an).

Des estimations réalisées par l'InVS pour les années 2009-2010 [3] indiquent également que les taux d'incidence sont les plus élevés dans les départements français d'Amérique (DFA), avec un taux global de 59 pour 100 000 et de 147 pour 100 000 en Guyane. Le taux d'incidence est estimé à 39 pour 100 000 en Île-de-France et à 11 pour 100 000 pour

le reste de la Métropole. Dans les DFA comme pour les autres zones géographiques, le plus fort taux d'incidence du VIH est retrouvé parmi les HSH (environ 1 000 pour 100 000), mais ceux-ci n'y représentent que 18 % des nouvelles contaminations contre 48 % au niveau national. Chez les femmes et hommes hétérosexuels, les taux d'incidence y sont estimés respectivement à 55 et 41 pour 100 000, taux plus élevés qu'en Île-de-France (20 et 19 pour 100 000) ou dans le reste de la Métropole (4 et 6 pour 100 000). Ces estimations par région font l'hypothèse que la contamination a lieu dans la région de son domicile et doivent donc être interprétées avec précaution.

La forte incidence dans la population HSH est également soulignée dans l'étude PRE-VAGAY auprès de HSH fréquentant des établissements de convivialité gays parisiens et donc particulièrement à risque [4]. La prévalence dans cette population en 2009 s'élevait à 17,7 % (IC 95 % : 15,3 % - 20,4 %) et l'estimation de l'incidence à 3 800 pour 100 000 par an (IC 95 % : 1 500 - 6 200 pour 100 000 par an).

Toujours des prises de risque (InVS)

Les trois réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST) (RésiST, Renago, Renachla) mettent en évidence une augmentation de ces infections [5]. En effet, le nombre de cas de syphilis a augmenté ces trois dernières années, celui des infections à gonocoque continue d'augmenter depuis 10 ans et le nombre d'infections à Chlamydiae urogénitales et/ou rectales croît depuis 2006. Même s'il existe un biais de surveillance avec une amélioration de la qualité de la surveillance au cours du temps, il est probable que cela ne suffit pas à expliquer les tendances observées. Par ailleurs, l'enquête KABP 2010, réalisée auprès d'un vaste échantillon de la population générale, a montré que si le préservatif était le plus souvent utilisé lors des premiers rapports sexuels, son efficacité est de moins en moins reconnue et il est moins utilisé lors du dernier rapport sexuel, en particulier chez les jeunes [6].

Les HSH restent, en 2011, la population la plus fortement touchée par ces IST. Ils représentent plus de 80 % des cas de syphilis rapportés en 2011 par le réseau de surveillance RésiST, et près de la moitié d'entre eux sont co-infectés par le VIH. Près de la moitié (42 %) des cas de gonococcies rapportés par ce même réseau concernent également les HSH. Le nombre de lymphogranulomatoses vénériennes (LGV) anorectales, liées à un sérovar spécifique du *Chlamydomphila trachomatis*, est relativement stable depuis 2008, et concerne quasi exclusivement des HSH.

Les données comportementales recueillies à partir de l'enquête Presse gay et lesbienne (EPGL) réalisée en 2011 auprès de plus de 11 000 HSH ont montré une fréquence élevée de multipartenariat et des pénétrations anales non protégées plus fréquentes que lors de l'enquête EPG réalisée en 2004 [7]. Dans cette étude, 23 % des HSH séronégatifs, 41 % des HSH jamais testés, 58 % des HSH séro-interrogatifs (hommes qui ignorent leur statut sérologique), et 64 % des HSH séropositifs ont déclaré des pénétrations anales avec des partenaires occasionnels de statut VIH différent ou inconnu sans préservatifs. Chez les HSH séropositifs, cette proportion était similaire selon que la charge virale (CV) était contrôlée (68 %) ou non (63 %). La proportion de répondants qui se déclarent séropositifs pour le VIH a augmenté entre 2004 et 2011 (respectivement 13 et 17 %).

Une estimation de 6 100 nouveaux diagnostics en 2011 (Déclaration obligatoire du VIH/Sida, InVS)

Compte tenu d'une exhaustivité évaluée à 72 % en 2011, le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2011 est estimé à environ 6 090 [IC 95 % : 5 720 - 6 640] [8]. Le nombre de découvertes de séropositivité, après avoir diminué significativement entre 2004 et 2007, se stabilise. Les personnes de 25 à 49 ans représentent la majorité des découvertes de séropositivité en 2011 (72 %), les moins de 25 ans, 11 % et les personnes de 50 ans et plus, 17 %. Entre 2003 et 2011, la proportion des personnes de plus de 50 ans a augmenté.

Concernant les moins de 25 ans, entre 2003 et 2010, la quasi-totalité des femmes de moins de 25 ans (97 %) a été contaminée par rapports hétérosexuels. Elles sont nées en Afrique subsaharienne en majorité (63 %) et seules 23 % sont nées en France. Plus de 70 % des hommes de 18-24 ans ont été contaminés par rapports homosexuels. Ce mode de contamination concerne près de 42 % des hommes de 15-17 ans. La majorité des hommes de moins de 25 ans contaminés par transmission homosexuelle sont nés en France (84 %), tandis que ceux contaminés par rapports hétérosexuels sont principalement nés à l'étranger (60 %). Dans les deux sexes, la proportion de jeunes s'étant contaminés par l'usage de drogues injectables est faible (1,1 % chez les filles et 1,7 % chez les garçons). Le nombre de femmes de 15 à 24 ans découvrant leur séropositivité a diminué presque de moitié entre 2003 et 2010, avec des effectifs passant de 506 (IC 95 % : 425-588) à 271 (229-312), alors que le nombre d'hommes jeunes a presque doublé sur la même période passant de 241 (186-296) en 2003 à 456 (398-509) en 2010.

La proportion d'hommes parmi les personnes découvrant leur séropositivité continue à augmenter : en 2011 elle atteint 68 %. La part des personnes nées en Afrique subsaharienne a diminué depuis 2003 (32 % en 2011), à l'inverse la proportion de personnes nées en France a régulièrement augmenté entre 2003 et 2011 (de 42 % à 53 %). On estime que ce sont environ 2 000 personnes nées en Afrique subsaharienne qui ont découvert leur séropositivité en 2011, dont 60 % de femmes.

Parmi les personnes découvrant leur séropositivité en 2011, 58 % ont été contaminées par rapports hétérosexuels, 39 % par rapports homosexuels et 1 % par usage de drogues injectables. Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels sont en majorité des femmes (54 %) et plus de la moitié sont nées en Afrique subsaharienne. Les hommes homosexuels sont nés en France (85 % en 2011), 4 % d'entre eux sont nés dans un pays d'Amérique et 5 % dans un pays européen. Le nombre de nouveaux diagnostics chez les HSH a augmenté par paliers puis s'est stabilisé depuis 2010, autour de 2 400 cas. Le nombre d'UDI qui découvrent leur séropositivité est très faible chaque année (86 en 2011), la majorité d'entre eux sont nés à l'étranger (Europe hors France).

La part des infections récentes (datant de moins de 6 mois) parmi les découvertes de séropositivité VIH est de 26 % en 2011. Elle est beaucoup plus élevée chez les HSH (40 %) que chez les hétérosexuels nés en France (27 %) ou chez ceux nés à l'étranger (13 %).

Le nombre de découvertes de séropositivité rapporté à la population est plus élevé dans les DFA et en Île-de-France, que dans le reste de la France. Les taux de nouveaux diagnostics en Guyane (914 découvertes par millions d'habitants), en Guadeloupe (401), en Île-de-France (222) et en Martinique (136) sont supérieurs à la moyenne nationale (93 cas par millions d'habitants en 2011). Outre-Mer (DFA, Réunion, Mayotte), les proportions de femmes, de personnes de 50 ans et plus, d'hétérosexuels, de diagnostics tardifs sont plus élevées qu'en Métropole.

Forces et faiblesses de la prise en charge en France

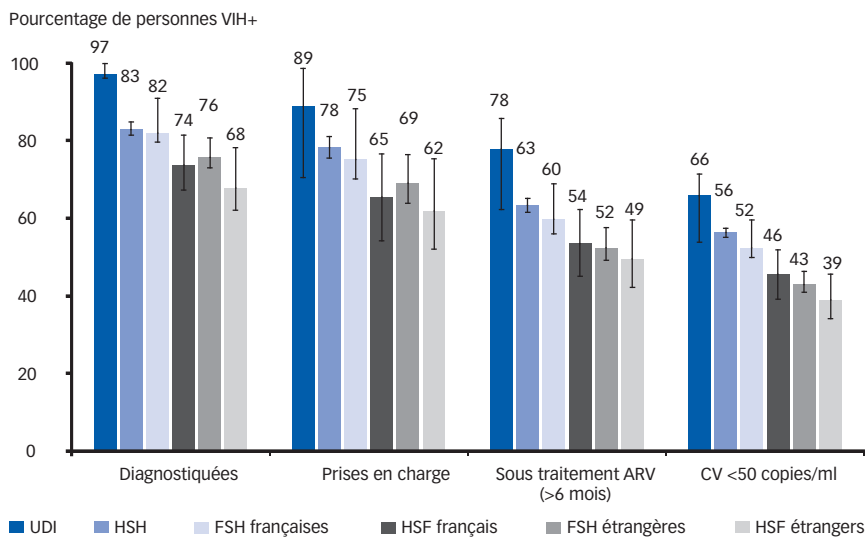
Cascade de la prise en charge

Ce terme est utilisé depuis quelques années pour caractériser la proportion de personnes diagnostiquées, puis liées aux soins et enfin avec une CV contrôlée au sein des populations de PVVIH. Pour estimer la cascade de la prise en charge en France plusieurs sources de données ont été combinées [9]. Pour la partie visible de l'épidémie, c'est-à-dire pour estimer le nombre de personnes séropositives dans le système de soins, les données de la Caisse nationale de l'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur le nombre de personnes bénéficiant de l'affection longue durée au titre du VIH (ALD 7) ont été utilisées. L'estimation est de 111 500 personnes environ en 2010 après extrapolation à la France des données de la CNAMTS, et atteint 113 600 en 2011 à comparer à l'estimation de 102 000 personnes en 2008, soit une augmentation de 11 %.

Pour évaluer le pourcentage de personnes séropositives recevant des antirétroviraux parmi les personnes suivies et celles ayant une CV contrôlée parmi les personnes traitées, les données issues de la base de données FHDH ANRS CO4 ont été utilisées. Pour la partie invisible de l'épidémie, c'est-à-dire pour estimer les personnes séropositives qui ne sont

pas encore dans le système de soins, les estimations de la taille de l'épidémie cachée ont été utilisées (cf. chapitre « Dépistage »). Au total, on estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900) personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins, 60 % recevaient des antirétroviraux depuis au moins 6 mois et 52 % avaient une CV contrôlée. La prise en charge du VIH varie selon les groupes de transmission ($p < 0,001$) : les UDI ont le plus grand pourcentage de personnes diagnostiquées (97 %), suivis des HSH (83 %), des hétérosexuels français (82 % pour les femmes et 74 % pour les hommes) et des hétérosexuels nés à l'étranger (76 % pour les femmes et 68 % pour les hommes). Ces différences précoces dans la cascade de la prise en charge s'accroissent tout au long des étapes ultérieures et on retrouve le même classement lorsqu'on compare le pourcentage de personnes ayant une CV contrôlée selon les groupes de transmission comme illustré sur la figure 1. Cette étude montre qu'il existe des disparités entre les groupes de transmission dans la prise en charge du VIH en France et que ces disparités surviennent dès la première étape de la prise en charge, à savoir le dépistage de l'infection. Accroître le dépistage chez les hommes hétérosexuels quelle que soit leur origine géographique et chez les femmes nées à l'étranger permettrait de réduire ces disparités. Au total, la moitié des personnes séropositives vivant en France reçoivent des antirétroviraux et ont une CV contrôlée, soit deux fois plus qu'aux USA ; les principales différences entre la France et les USA se situent au niveau du maintien dans le système de soins et dans le pourcentage de personnes ayant une CV contrôlée parmi les personnes recevant des ARV, 86 % en France *versus* 77 % aux USA [10].

Figure 1. Cascade de la prise en charge en France en 2010 par groupe de transmission



UDI : usagers de drogues intraveineuses
 HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
 FSH : femmes ayant des rapports sexuels avec des hommes
 HSF : hommes ayant des rapports sexuels avec des femmes

Traitement et contrôle de l'épidémie

La corrélation entre le niveau de virémie plasmatique et le risque de transmission du VIH est établie [11]. Deux méta-analyses ont récemment été réalisées afin d'estimer le taux de transmission sous traitement ARV chez les couples hétérosexuels sérodifférents. Une méta-analyse [12] de l'essai HPTN052 [13] et de huit cohortes a montré un taux de transmission sous ARV de 0,2/100 Pa (IC 95 % : 0,07 - 0,7). Une autre méta-analyse [14] de l'essai HPTN 052 et de deux études de cohorte qui ne considéraient que les patients pour lesquels la CV était mesurée, a montré un taux de transmission sous ARV de 0/100 Pa (IC 95 % : 0 - 0,05).

En France, même si 52 % des PVVIH reçoivent des ARV et ont une CV contrôlée cela ne permet pas d'endiguer la progression de l'épidémie du VIH [9]. C'est particulièrement le cas chez les HSH où l'incidence de l'infection par le VIH est d'environ 1 000 pour 100 000 et par an, sans baisse sur la période 2004-2009 [1, 2], alors qu'en 2010, 56 % des HSH vivant avec le VIH étaient traités et avaient une CV contrôlée. Ainsi, il faudra atteindre des niveaux de couverture en ARV et de contrôle de la CV beaucoup plus élevés y compris pendant la période de primo-infection pour que le traitement puisse éventuellement contrôler significativement et durablement l'épidémie. Pour cela, il faut non seulement dépister les 20 % de personnes infectées par le VIH qui ignorent leur séropositivité mais également réduire le délai entre l'infection et le diagnostic du VIH. En effet, ce délai reste long [2] : 37 mois en moyenne chez les HSH, 41 mois chez les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger, 45 mois chez les UDI, 50 mois chez les femmes hétérosexuelles françaises et 53 mois chez les hommes hétérosexuels (français et étrangers).

Caractéristiques des personnes prises en charge (VESPA 2, FHDH ANRS CO4)

Dans la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (FHDH ANRS CO4), la proportion de femmes prises en charge est stable en 2011 par rapport à 2008 (33 %). On observe un vieillissement de la population (35 % de plus de 50 ans en 2011 *versus* 25 % en 2008). Ainsi, 8 % des femmes et 13 % des hommes suivis ont plus de 60 ans. En 2011, 33 % des femmes et 9 % des hommes étaient originaires d'Afrique subsaharienne. La séropositivité était connue depuis une durée médiane de 10,5 ans chez les femmes et de 12,6 ans chez les hommes.

L'enquête VESPA 2, réalisée en 2011, a été conçue de façon à rendre compte au mieux de la diversité de la population vivant avec le VIH sur le territoire national en termes épidémiologique, démographique et de lieu de prise en charge [15]. Pour des raisons pratiques, le champ de l'étude se limite aux personnes résidant en France, dont le diagnostic de VIH date d'au moins 6 mois et qui sont suivies à l'hôpital (en consultation externe ou en hôpital de jour) dans un établissement ayant une file active de plus de 100 patients séropositifs. L'enquête a porté sur un échantillon aléatoire constitué de 3 022 personnes en Métropole, et dans les DOM de 129 personnes en Martinique, 168 en Guadeloupe, 56 à Saint-Martin, 136 en Guyane et 108 à la Réunion. Le plan de sondage mis en œuvre pour l'enquête, de même que l'application de coefficients de pondération et redressement, permettent de fournir des estimations extrapolables à l'ensemble de la population séropositive diagnostiquée depuis au moins 6 mois et suivie à l'hôpital à l'échelle de la France métropolitaine d'une part, et de chaque DOM d'autre part, à l'exception de la Guyane où le champ de l'enquête se limite aux personnes suivies à l'hôpital de Cayenne. Compte tenu de la forte hétérogénéité épidémiologique et sociodémographique entre les DOM, les données sont présentées séparément pour chacun de ces départements.

En Métropole

En 2011, en Métropole, la population vivant avec le VIH se répartit en 39 % de HSH, 11 % d'UDI (7 % d'hommes et 4 % de femmes), 24 % de personnes immigrées originaires d'Afrique subsaharienne (8 % d'hommes et 16 % de femmes) et 26 % d'autres patients (13 % d'hommes et 13 % de femmes), catégorie constituée en grande majorité de personnes infectées par rapports hétérosexuels (79 %).

L'âge médian en 2011 est de 48 ans au niveau global, avec des écarts importants selon les groupes (de 39 ans pour les femmes immigrées d'Afrique subsaharienne à 53 ans pour les hommes du groupe « autres »). Les moins de 40 ans représentent aujourd'hui moins d'un quart de la population vivant avec le VIH tandis que 41 % ont au moins 50 ans et 13 % ont au moins 60 ans.

L'ancienneté du diagnostic en 2011 est en médiane de 12 ans, avec là aussi des différences marquées selon les sous-groupes de la population séropositive reflétant la dynamique de l'épidémie : de 8 ans chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne à 22 ans chez les UDI. Au total, 41 % des PVVIH ont été diagnostiqués avant 1996, 24 % entre 1996 et 2002, et 35 % entre 2003 et 2011.

En Martinique

En Martinique, les hommes sont majoritaires (59 %) avec une proportion d’HSH atteignant 21 %. L’âge médian est de 49 ans. Plus de la moitié (60 %) des personnes suivies ont entre 40 et 59 ans, et 21 % ont au moins 60 ans. Les immigrés, qui représentent une part relativement faible des personnes suivies (15 %), viennent en majorité d’Haïti (60 %) et d’autres pays des Caraïbes. Un tiers des personnes suivies ont été diagnostiquées depuis 2003. Un tiers des personnes suivies (34 %) a un antécédent de pathologie classant Sida.

En Guadeloupe

En Guadeloupe, les hommes sont légèrement majoritaires (54 %) avec une proportion d’HSH atteignant 26 %. L’âge médian est de 49 ans. Plus de la moitié (57 %) des personnes suivies ont entre 40 et 59 ans, et 20 % ont au moins 60 ans. Plus d’une personne sur trois (35 %) est une personne immigrée, provenant très majoritairement d’Haïti (89 %). L’épidémie reste très dynamique, avec 44 % de personnes diagnostiquées depuis 2003. Parmi les patients actuellement suivis, 26 % ont un antécédent de maladie opportuniste.

À Saint-Martin

La démographie des personnes suivies à Saint-Martin est très différente de celle de l’île voisine de la Guadeloupe. La population des PVVIH est majoritairement féminine (58 %). Les hommes contaminés par rapports homosexuels sont très peu nombreux (4 %). En termes d’âge, la médiane est de 49 ans, 20 % des personnes suivies ont moins de 40 ans, et 15 % ont 60 ans ou plus. Les étrangers sont très fortement majoritaires (79 %) et seulement 13 % des personnes suivies sont des Français de naissance. Plus de la moitié des immigrés viennent d’Haïti, un tiers des autres pays de la Caraïbe (hors territoire français), une très faible proportion vient d’Amérique du Sud. La répartition des cas par année de diagnostic reflète une épidémie active, avec près de la moitié (48 %) des cas diagnostiqués depuis 2003. Un quart des patients suivis ont un antécédent de maladie opportuniste classant Sida (24 %).

En Guyane

En Guyane, les femmes sont majoritaires (59 %) et les hommes contaminés par rapport homosexuels peu nombreux (4 %). La population des personnes vivant avec le VIH est la plus jeune des DOM avec un âge médian de 43 ans et plus d’un tiers (36 %) des personnes suivies âgées de moins de 40 ans. Les étrangers (77 %) avec les Français par acquisition de la nationalité (2 %) et les Français de naissance dont les deux parents sont immigrés (4 %) représentent plus de 80 % des personnes suivies. Parmi les immigrés, plus de la moitié viennent d’Haïti (54 %), 8 % des pays de la Caraïbe et 37 % des pays d’Amérique du Sud. L’épidémie en Guyane est très active, avec 70 % des cas diagnostiqués depuis 2003. Un tiers des patients (32 %) ont un antécédent de pathologie classant Sida.

À la Réunion

La population séropositive suivie à la Réunion se compose d’environ un tiers de femmes (34 %), un tiers d’hommes contaminés par rapports homosexuels (36 %) et un tiers d’hommes contaminés par d’autres voies (31 %). L’âge médian est de 47 ans, trois personnes sur quatre (74 %) ont entre 40 et 59 ans et seulement 10 % 60 ans ou plus. À peine plus de 3 % de la population est de nationalité étrangère et moins de 5 % sont des Français par acquisition de la nationalité. Quatre personnes sur dix (41 %) ont été diagnostiquées avant 1996, un tiers entre 1996 et 2002 et un quart depuis 2003. En 2011, 32 % ont des antécédents de pathologie classant Sida.

Personnes transgenres

Peu de données fiables sont disponibles en France sur la fréquence du transsexualisme, et la prévalence du VIH parmi les personnes transgenres. Une enquête INSERM [16] a été réalisée en 2010 auprès de 381 personnes transgenres, afin de déterminer leurs caractéristiques sociodémographiques, leurs parcours de soins et leurs situations vis-à-vis du VIH. Ses résultats confirment la gravité de l’épidémie du VIH/Sida chez les personnes transgenres *male-to-female* (MtF) et éclairent sur leurs difficultés d’accès

aux soins en France. Au sein des personnes enquêtées, 21 % des MtF et 13 % des FtM indiquent avoir été en situation de prostitution au moins une fois dans leur vie. Concernant le dépistage, 83 % des MtF et 63 % des FtM ont déclaré avoir fait le test au moins une fois dans leur vie, 32 % des FtM et 39 % des MtF déclarent l'avoir fait sur les 12 derniers mois. La prévalence déclarée du VIH dans l'échantillon est fortement différenciée selon le sexe de l'état-civil à la naissance, puisqu'elle s'élève à 7 % chez les MtF ayant déjà réalisé un test de dépistage du VIH et n'est que de 0 % chez les FtM. Parmi les MtF ayant déjà eu recours au travail du sexe, 17 % sont séropositives (36 % si celles-ci sont de plus nées à l'étranger). L'accès aux soins des personnes transgenres est difficile, avec une situation sanitaire souvent jugée catastrophique par les acteurs de terrain. Des études plus poussées seraient nécessaires pour affiner nos connaissances et mieux cibler prévention et dépistage.

Encore 29 % de personnes diagnostiquées au stade Sida ou avec moins de 200 CD4/mm³, et seulement 35 % diagnostiquées en primo-infection ou avec plus de 500 CD4/mm³ (InVS, FHDH ANRS CO4)

Au diagnostic

Parmi les personnes découvrant leur séropositivité en 2011 [8], 13 % sont au stade Sida et la diminution de ces découvertes entre 2003 et 2007, ne s'est pas poursuivie ensuite. En 2011, 29 % des découvertes de séropositivité sont très tardives (diagnostic de Sida ou CD4 < 200/mm³) et 35 % des découvertes sont précoces (diagnostic de primo-infection ou CD4 > 500/mm³). Le diagnostic précoce est plus fréquent en ville, chez les moins de 25 ans, les HSH et les femmes hétérosexuelles nées en France. Le diagnostic très tardif concerne principalement les personnes de 50 ans et plus et les hommes hétérosexuels, nés en France ou à l'étranger quel que soit leur âge.

À la prise en charge

Dans la FHDH en 2011, le nombre médian de CD4 lors de la prise en charge à l'hôpital était de 391/mm³ (étendue interquartile (EIQ) 227-780) en légère augmentation par rapport à celui observé en 2008 (355, EIQ 194-534). Néanmoins, 29 % des patients pris en charge en 2011 avaient le Sida ou un nombre de CD4 < 200/mm³ (versus 31 % en 2008), et 53 % avaient un nombre de CD4 < 350/mm³ ou le Sida.

Un suivi pas toujours régulier (VESPA 2, FHDH ANRS CO4)

Dans VESPA 2 Métropole, échantillon de PVVIH suivis à l'hôpital, l'immense majorité des personnes interrogées (98 %) déclarent que leur suivi VIH est assuré principalement à l'hôpital. Parmi les personnes diagnostiquées depuis au moins un an, 5 % rapportent avoir, au cours des trois dernières années, interrompu le suivi médical pour leur maladie pendant une période de plus d'un an. Cette proportion atteint plus de 9 % parmi les UDI.

Dans FHDH, entre 2004 et 2011, parmi les patients suivis depuis au moins 3 ans et en prenant comme règle qu'un suivi adéquat consiste en deux contacts par an, on estime qu'en moyenne 88 % du temps depuis l'inclusion correspond à un suivi adéquat. Un mauvais suivi peut avoir de graves conséquences. Ainsi sur la période 2004-2011, 47 % des cas de pneumocystoses à *Pneumocystis jirovecii* sont survenus chez des personnes déjà prises en charge depuis plusieurs années, chez lesquelles en moyenne dans les deux années précédant le diagnostic de pneumocystose seulement 45 % du temps correspondait à un suivi adéquat.

Entre 88 et 93 % des personnes prises en charge reçoivent des combinaisons antirétrovirales (FHDH ANRS CO4, VESPA 2)

Une combinaison antirétrovirale puissante est définie ici comme une combinaison d'au moins trois médicaments, ou bien une bithérapie avec au moins un inhibiteur de protéase (IP) associé au ritonavir (IP/r) et un inhibiteur d'intégrase ou un anti-CCR5, ou enfin une

monothérapie avec un IP/r. En 2011, dans FHDH, 88 % des patients recevaient une combinaison antirétrovirale puissante par rapport à 80 % en 2007. Il s'agissait dans 97 % des cas d'une combinaison d'au moins trois médicaments, dans 2 % de monothérapie d'IP/r et dans 1 % de bithérapies telles que définies ci-dessus. À l'inverse, toujours en 2011, 6,5 % des patients ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante selon la définition ci-dessus, par exemple une bithérapie de deux INTI.

Les patients naïfs qui ont initié un traitement en 2011 recevaient le plus souvent une multithérapie comprenant deux INTI et un IP/r (56 %), loin devant une multithérapie comprenant deux INTI et un INNTI (23 %) ou 2 INTI et une anti-intégrase (6 %). En 2011, les combinaisons d'INTI les plus prescrites chez les patients naïfs étaient l'association tenofovir + emtricitabine (77 %), abacavir + lamivudine (13 %) et zidovudine + lamivudine (5 %). Dans les autres familles thérapeutiques, les médicaments les plus fréquemment prescrits chez les patients naïfs étaient le darunavir/r (37 %), l'efavirenz (21 %), l'atazanavir/r (14 %), le raltegravir (11 %), et le lopinavir/r (10 %).

Dans VESPA 2, plus de 9 patients enquêtés sur 10 (93 %) reçoivent un traitement antirétroviral en 2011, avec une hétérogénéité selon l'ancienneté du diagnostic et les sous-groupes de patients. Alors que la quasi-totalité (98 %) des personnes diagnostiquées avant 2003 sont traitées, 12 % de celles diagnostiquées depuis 2003 ne reçoivent pas de traitement antirétroviral en 2011. Par ailleurs, la part des personnes traitées dépasse 90 % dans tous les groupes sauf les immigrés africains pour lesquels elle est légèrement inférieure (88 %).

Un nombre médian de CD4 à la mise au traitement de 345/mm³ en 2011 versus 258/mm³ en 2007 (FHDH ANRS CO4, VESPA 2)

Dans FHDH ANRS CO4, le nombre médian de CD4 lors de l'initiation du traitement en 2011 était de 345/mm³ (EIQ 218-465), en augmentation par rapport à 2007 où le nombre médian était de 258/mm³, traduisant probablement le suivi des recommandations d'initiation plus précoce du traitement. Entre 2010 et 2011, 97 % des personnes recevaient un traitement antirétroviral dans les 6 mois suivant le premier contact, parmi ceux se présentant avec le Sida ou un nombre de CD4 \leq 200/mm³. Au cours de cette même période, le pourcentage de personnes ayant commencé le traitement dans les 6 mois suivant le premier contact était de 87 % parmi ceux se présentant avec un nombre de CD4 compris entre 200 et 350/mm³, 66 % parmi ceux se présentant avec un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ et 35 % parmi ceux se présentant avec un nombre de CD4 $>$ 500/mm³. À 18 mois, les pourcentages correspondants étaient respectivement de 99 %, 97 %, 88 % et 63 % en 2010-2011 *versus* 99 %, 90 %, 60 % et 35 % en 2007-2009.

Dans VESPA 2, le délai entre le diagnostic et l'initiation du traitement est de 7 mois (EIQ : 0-98) parmi les personnes diagnostiquées depuis 2003 contre 12 mois (EIQ 1-60) parmi les personnes diagnostiquées entre 1996 et 2002.

93 % des personnes prenant le traitement depuis au moins 6 mois ont une charge virale $<$ 200 copies/mL en 2011 et 88 % une charge virale $<$ 50 copies/mL (FHDH ANRS CO4)

L'objectif de CV indétectable est atteint chez un nombre toujours croissant de personnes. Sur l'ensemble des personnes prenant une multithérapie depuis au moins 6 mois, le pourcentage de personnes dont la CV est inférieure à 50 copies/mL est passé de 79 % en 2007 à 88 % en 2011 ; 93 % ont une CV inférieure à 200 copies/mL. La mise à disposition de nouveaux antirétroviraux dans les familles existantes et de nouvelles familles d'antirétroviraux expliquent probablement l'amélioration observée.

Une réponse virologique satisfaisante et une réponse immunologique qui s'améliore, mais reste insuffisante, avec des variations selon les régions

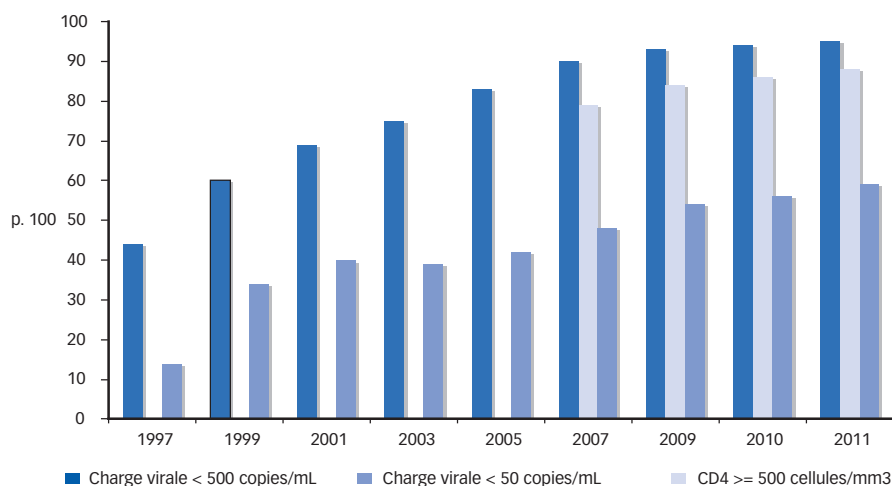
Compte tenu de l'intérêt d'atteindre un nombre de CD4 au-dessus de 500/mm³ pour toutes les personnes, il est important de suivre cet indicateur dans la population prise en charge. Dans la cohorte FHDH ANRS CO4, comme illustré sur la figure 2, la proportion de personnes prenant un traitement depuis au moins 6 mois, avec des CD4 > 500/mm³ a augmenté à partir de 2006 pour atteindre 59 % en 2011, alors qu'il stagnait à 40 % entre 2000 et 2004. Ceci s'explique probablement par la conjonction d'un traitement plus précoce et d'une augmentation de l'efficacité virologique, y compris chez les personnes ayant des virus résistants notamment grâce à la mise à disposition de nouveaux antirétroviraux.

Dans VESPA 2, les données par région sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les pourcentages de succès virologique sont plus bas dans les DOM, et la proportion de personnes dont les CD4 sont supérieurs à 500/mm³ est particulièrement basse à Saint-Martin et en Guyane. En Métropole, la proportion de CV contrôlée est homogène entre les générations de patients sous traitement et dépasse 85 % dans tous les groupes sauf les immigrés africains pour lesquels elle est légèrement inférieure (83 % chez les hommes et 84 % chez les femmes).

Tableau 1. Proportion de patients traités en succès virologique et en succès immunologique dans l'étude VESPA 2 en 2011

	Métropole	Martinique	Guadeloupe	Saint-Martin	Guyane	Réunion
	(N=3022)	(N=129)	(N=168)	(N=56)	(N=136)	(N=108)
% de patients traités	93	89	96	92	93	92
% des patients traités avec charge virale < 50 copies/mL	86	82	80	78	68	80
% des patients traités avec nombre de CD4 > 500/mm ³	57	51	51	25	24	54

Figure 2. Proportion de patients traités depuis au moins 6 mois ayant une charge virale inférieure à 500 copies/mL ou à 50 copies/mL ou ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ dans la cohorte FHDH ANRS CO4



L'étude Prévacar réalisée auprès des personnes détenues en 2010 (InVS et DGS)

Cette étude a permis d'évaluer auprès de 146 unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) l'offre de soins en milieu carcéral et d'estimer la prévalence de l'infection par le VIH et de l'hépatite C chez les personnes détenues en France en 2010. Elle montre que la quasi-totalité des établissements propose un dépistage des trois virus (VIH, virus de l'hépatite C [VHC] et virus de l'hépatite B [VHB]) à l'arrivée en détention mais seulement la moitié renouvelle la proposition en cas de refus initial [17]. La prévalence du VIH est estimée à 2,0 % (IC 95 % : 1,0 - 4,2 %), représentant plus de 1 200 personnes détenues séropositives en 2010. La majorité des personnes vivent avec le VIH depuis plusieurs années (neuf années en moyenne), ont un nombre de CD4 inférieur à 350 /mm³ et les trois quarts sont traités [18]. La prévalence du VIH varie en fonction du continent de naissance, elle est très élevée chez les personnes détenues nées en Afrique subsaharienne. La prévalence du VHC est estimée à 4,8 % (IC 95 % : 3,5 - 6,5 %), représentant près de 3 000 personnes détenues vivant avec le VHC, dont près de la moitié sont porteuses d'une hépatite C chronique. La prévalence de la co-infection VIH/VHC est faible (0,08 %).

Des facteurs de risque fréquents de morbidité chronique (Aquitaine ANRS CO3, VESPA 2, FHDH ANRS CO4 HEPAVIH ANRS CO13)

Les PVVIH ont un niveau de facteurs de risque plus élevé que la population générale pour la morbidité cardiovasculaire, les maladies osseuses, neurologiques, rénales, hépatiques et les tumeurs.

Co-infection par le VHC et le VHB

En 2011, la prévalence de la co-infection par le VHC est de 16,5 % dans la base de données FHDH ANRS CO4, 16,2 % dans l'enquête VESPA 2 Métropole et 18,9 % dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3. Les UDI représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006). La proportion de patients dont la CV VHC n'est pas contrôlée varie entre 63 et 70 % selon les sources, avec une baisse relative par rapport à 2004. Dans la cohorte nationale de personnes co-infectés VIH/VHC ANRS CO13 HEPAVIH le génotype 1 du VHC largement majoritaire (58 %), suivi des génotypes 3 (20 %) et 4 (18 %). La prévalence de la co-infection VIH-VHB (Ag HBS+ ou ADN VHB+) a été estimée à 7 % en France en 2004. Il n'y a pas d'estimation plus récente.

Hémophilie

Les informations concernant la contamination par le VIH et l'hépatite C des personnes hémophiles françaises ont été obtenues à partir du Réseau France Coag (InVS), dont les objectifs sont d'assurer le suivi épidémiologique et la veille sanitaire des personnes atteintes de déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase. Parmi les 4 231 personnes hémophiles suivies au moins une fois de 2008 à 2010, 370, soit 9 %, vivent avec le VIH, dont 364 vivent aussi avec le VHC, soit une proportion de co-infection de 98,4 %, le plus souvent par un VHC de génotype 1 (64 %).

Troubles métaboliques et hypertension artérielle

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, les facteurs de risque vasculaires sont fréquents, ainsi sur les 2 784 personnes suivies en 2012, 1 128 personnes (41 %) présentaient une lipodystrophie, 1 837 personnes (66 %) une dyslipidémie, 252 personnes (9 %) un diabète, 728 personnes (26 %) une hypertension artérielle.

Dans VESPA 2 Métropole, les informations issues du dossier médical indiquent que 18 % des patients ont une prescription de traitement hypolipémiant, 17 % un traitement antihypertenseur, et 4 % un traitement hypoglycémiant. Ces proportions ne varient pas de façon significative entre les sous-groupes de la population séropositive.

Indice de corpulence

Dans VESPA 2 Métropole, l'obésité (définie par un indice de masse corporel [IMC] ≥ 30) touche 9 % des personnes suivies. Cette proportion atteint 23 % parmi les femmes originaires d'Afrique subsaharienne. La maigreur (IMC $< 18,5$) touche 6 % de la population. Dans FHDH ANRS CO4, l'obésité est observée chez 21 % des femmes originaires d'Afrique subsaharienne, 12 % des autres femmes, 11 % des hommes originaires d'Afrique subsaharienne et 5 % des autres hommes ; 24 % des personnes ont un IMC inférieur à 21.

Alcool, tabac, drogues illicites

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, 47 % des personnes sont des fumeurs. Dans VESPA 2, la proportion de fumeurs atteint 38 % au niveau global, particulièrement élevée parmi les UDI (77 % parmi les hommes et 80 % parmi les femmes) et, dans une moindre mesure, les HSH (43 %) ; elle est relativement faible parmi les immigrés d'Afrique subsaharienne (21 % parmi les hommes et 8 % parmi les femmes). La consommation problématique d'alcool (appréciée selon le questionnaire AUDIT qui évalue la consommation nocive et la dépendance à l'alcool) concerne 16 % des personnes suivies, avec là encore des niveaux particulièrement élevés parmi les UDI (25 % parmi les hommes et 26 % parmi les femmes) et, dans une moindre mesure, les HSH (21 %) et un niveau très faible parmi les femmes originaires d'Afrique subsaharienne (4 %). De plus, 12 % des personnes rapportent une consommation de cannabis et 3 % une consommation d'autres drogues illicites ou médicaments détournés dans le dernier mois, avec là encore des niveaux élevés parmi les UDI et, dans une moindre mesure, les HSH.

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

Hospitalisation

Dans FHDH ANRS CO4, le taux d'hospitalisation complète a baissé de 6,8 pour 100 Pa en 2008 à 6,3 pour 100 Pa en 2011. Dans ANRS CO3 Aquitaine, entre 2000 et 2008, 1 488 patients ont été hospitalisés au moins une fois pour une morbidité sévère parmi 4 987 patients vus au moins une fois dans la même période [Hessamfar et al. manuscrit en préparation]. Le taux d'incidence d'hospitalisations a diminué de près de la moitié, de 146 hospitalisations pour 1 000 Pa en 2000 à 69 hospitalisations pour 1 000 Pa en 2008. Une infection bactérienne non classant Sida était la raison la plus fréquente d'hospitalisation (16 %), suivie par un événement classant Sida (15 %), une pathologie psychiatrique (12 %) ou hématologique (8 %). Globalement, les taux d'hospitalisation ont diminué pour les événements classant Sida (de 46/1 000 Pa à 18/1 000 Pa), les infections bactériennes (39/1 000 Pa à 19/1 000 Pa) et les événements psychiatriques (27/1 000 Pa à 16/1 000 Pa) et doublé pour les événements cardiovasculaires (de 6 à 11/1 000 Pa). Une augmentation du taux d'hospitalisation pour les cancers non-Sida non hépatiques a aussi été observée.

Sida, infections opportunistes (InVS, FHDH ANRS CO4)

Depuis le début de l'épidémie, le nombre total de personnes ayant développé un Sida est estimé à environ 86 000 [8]. Parmi celles-ci, on estime à 38 600 le nombre de personnes vivantes fin 2011. La pneumocystose reste la pathologie inaugurale la plus fréquente (31 %). Dans FHDH, le pourcentage de nouveaux diagnostics de Sida était de 1,1 % en 2011 (soit 1 276 cas une fois extrapolés à la France entière). Environ un tiers de ces cas (32 %)

était diagnostiqué lors du premier recours. Chez les personnes suivies, le taux d'incidence du Sida était de 0,9 pour 100 Pa en 2011.

En 2011, dans FHDH ANRS CO4, les pathologies opportunistes les plus fréquentes après les pneumopathies bactériennes (incidence 7,5/1 000 Pa et 1,0/1 000 Pa d'infections récurrentes), sont la pneumocystose pulmonaire (1,7/1 000 Pa), les infections à cytomégalovirus (1,7/1 000 Pa), la tuberculose (1,5/1 000 Pa), la candidose œsophagienne (1,5/1 000 Pa), la toxoplasmose (0,9/1 000 Pa), la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (0,6/1 000 Pa), et les infections à mycobactéries atypiques (0,4/1 000 Pa).

Cancers

L'étude ONCOVIH (ANRS – Cancéropole Île-de-France) a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH [19]. Par comparaison à la population générale, le taux standardisé de morbidité, a été estimé à 3,5 (IC à 95 % : 3,3 - 3,8) chez les hommes et 3,6 (IC 95 % : 3,2 - 4,0) chez les femmes, particulièrement augmenté chez les hommes de moins de 50 ans et les femmes de moins de 40 ans. L'incidence globale est de 14 pour 1 000 Pa, dont 61 % de cancers non classant Sida. Le rôle majeur de l'immunodéficience liée au VIH a été observé tant pour les cancers classant Sida que pour les cancers non classant Sida les plus fréquents (Hodgkin, poumon, foie) [20,21]. Pour le cancer du canal anal, ce sont le temps cumulé avec des CD4 inférieurs à 200/mm³ et une CV supérieure à 100 000 copies/mL qui sont associés à une augmentation du risque de survenue. Le risque de cancer du canal anal [22] a augmenté à l'ère de combinaisons antirétrovirales (risque relatif de 2,5 par rapport à la période avant 1996). Cela pourrait s'expliquer par un impact de l'immunodépression profonde sur le développement des lésions précancéreuses, associé à une meilleure survie des PVVIH, grâce aux antirétroviraux, ce qui laisse le temps aux lésions d'évoluer vers un cancer. Le risque est particulièrement élevé chez les HSH vivant avec le VIH, avec un risque relatif de 110 par rapport aux hommes de la population générale, mais aussi très significatif chez les femmes vivant avec le VIH, avec un risque relatif de 13 [22]. Ainsi, dans l'analyse préliminaire de la sous-étude ICube qui portait sur le suivi anal au sein de la cohorte VIHGY ANRS CO17, 9 % des femmes avaient une lésion de haut grade et 0,6 % (soit une femme de l'échantillon) un cancer du canal anal, et la proportion de portage d'HPV à haut risque était de 48 % au niveau du canal anal et de 26 % au niveau du col.

Pathologies cardiovasculaires

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

Chez les PVVIH, le risque de maladies cardiovasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde dont l'incidence a été estimée à 1,24 pour 1000 entre 2000 et 2006, est plus élevé que dans la population générale avec un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,4 chez les hommes et de 2,7 chez les femmes [23]. Dans une étude cas-témoins nichée dans FHDH, l'exposition cumulée aux IP était associée au risque d'infarctus du myocarde [24]. Dans cette étude [25], le risque d'infarctus était augmenté chez les personnes dont la CV n'était pas contrôlée, dont le nadir des CD4 était bas et dont le nombre de CD8 restait élevé, indépendamment de l'exposition aux antirétroviraux et des facteurs de risque traditionnels. Un IMC inférieur à 21 était aussi associé à un surrisque d'infarctus. Il n'existe pas d'étude permettant d'évaluer le risque potentiel associé à l'exposition au darunavir, et les résultats de l'étude internationale D : A : D sur l'absence d'association entre l'exposition à l'atazanavir et le risque d'infarctus du myocarde est à interpréter avec prudence en raison de la faible durée d'exposition à l'atazanavir.

Insuffisance rénale chronique

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [26], la prévalence des stades 1 à 4 de maladie rénale (Stade 1 : anomalies biologiques permanentes (protéinurie) et/ou échographiques avec débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,74 m² (DFG) \geq 90 ; stade 2 : DFG : 60-89 ; stade 3 : DFG : 30-59 ; stade 4 : DFG : 15-29) a été estimée à 19 %, 11 %, 5 % et 0,4 %, respectivement. Aucun patient n'a été diagnostiqué avec un stade 5 (DFG < 15 ou dialyse). Une dysfonction rénale tubulaire proximale a été diagnostiquée chez 6,5 % de patients [IC 95 % : 4,2 – 9,5 %]. Les facteurs significativement associés à la présence d'une dysfonction rénale tubulaire proximale étaient l'âge avancé, l'exposition à l'atazanavir (OR = 1,3 [1,04 - 1,6] par année d'exposition) ainsi que l'exposition au tenofovir (OR = 1,2 [1,02 - 1,5] par année d'exposition). Dans une étude plus récente au sein de la cohorte Aquitaine [27], l'incidence de la maladie rénale chronique a été estimée à 9,5 pour 1 000 Pa avec des facteurs de risque classiques (âge avancé, hypertension, diabète, hyperlipidémie...), des facteurs liés à l'infection par le VIH (stade Sida, nombre actuel de CD4 inférieur à 200/mm³) et des facteurs liés à l'exposition aux antirétroviraux, c'est-à-dire l'exposition de plus de 12 mois au tenofovir, en particulier en cas d'association avec un IP.

Santé mentale, troubles locomoteurs, déficit cognitif

Dans VESPA 2 Métropole, la présence d'un épisode dépressif majeur dans l'année mesuré par le questionnaire CIDI (Composite International Diagnostic Interview) concerne 13 % des personnes suivies, prévalence particulièrement élevée parmi les HSH (16 %) et les UDI (16 % parmi les hommes et 17 % parmi les femmes). De plus, 1,5 % des personnes déclarent avoir fait une tentative de suicide au cours des 12 derniers mois.

Les troubles locomoteurs ont été étudiés dans une étude transversale au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3, 53 % des personnes avaient une performance déficitaire du test « five-times sit-to-stand », qui évalue la performance des extrémités inférieures [28]. Le délai depuis le diagnostic du VIH était associé à une performance locomotrice déficitaire. De plus, chez des personnes âgées de moins de 30 ans, un IMC élevé était associé à une meilleure performance. Chez des personnes âgées de plus de 70 ans, cette association était inversée.

La prévalence d'un trouble neurocognitif était de 60 % [IC 95 % : 54 % - 63 %] dans une étude transversale au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 (âge médian 47 ans) [29]. Dans cette étude la prévalence d'un trouble neurocognitif asymptomatique était de 21 % [IC 95 % : 17 % - 25 %] et d'un trouble neurocognitif léger de 31 % [IC 95 % : 26 % - 36 %] ; 7 % des patients [IC 95 % : 4 % - 10 %] avaient une démence associée au VIH. Les facteurs indépendamment associés à un trouble neurocognitif symptomatique étaient un antécédent d'évènement neurologique classant Sida, un niveau d'étude bas, l'anxiété, des symptômes dépressifs et des antécédents de traumatisme cérébral. Ni les autres variables liées au VIH, ni les variables liées au traitement antirétroviral n'étaient associées à la présence de troubles neurocognitifs.

Des causes de mortalité toujours plus diverses (Mortalité 2010, FHDH ANRS CO4)

Dans FHDH ANRS CO4, le taux de décès était estimé à 0,7 pour 100 Pa en 2011. L'enquête Mortalité 2010 [30] a décrit la répartition des causes de décès en France en 2010 chez les PVVIH et leur évolution depuis 2000. Les 90 centres participants ont notifié 728 décès survenus en 2010. L'âge médian des patients était de 50 ans, 75 % étaient des hommes. Les principales causes initiales de décès étaient : Sida (25 % vs 36 % en 2005 et 47 % en 2000), cancer non-Sida non lié aux hépatites (22 % vs 17 % et 11 %), hépatopathie (11 % vs 15 % et 13 %), pathologie cardiovasculaire (10 % vs 8 % et 7 %), et infection non classant Sida (9 % vs 4 % et 7 %). Les cancers toutes catégories confondues représentaient au total un tiers des causes de mortalité.

Le Sida (36 %) et les infections non classant Sida (15 %) étaient les principales causes de décès dans les DOM. En 2010, le Sida ne représente plus qu'un quart des causes de décès des PVVIH, sauf dans les DOM où il représente plus d'un tiers des décès. La majorité des PVVIH décèdent désormais de causes diverses alors que leur infection VIH est contrôlée sous traitement.

Points forts

- Le nombre de personnes vivant avec le VIH en 2010 en France peut être estimé à 149 900. Parmi elles, 111 500 étaient connues et prises en charge, 9 600 étaient diagnostiquées mais non prises en charge et 28 800 ignoraient leur statut. Parmi ces dernières, on peut estimer que 59 % avaient un nombre de CD4 < 500/mm³.
- La diffusion de l'épidémie est toujours active, en particulier dans la population des HSH. Le nombre de nouveaux diagnostics actuels (6 100 en 2011) est insuffisant à faire diminuer la taille de la population qui ignore son statut vis-à-vis de l'infection par le VIH.
- Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 11 % entre 2008 et 2011 passant de 102 000 à 113 600 et pourrait encore augmenter avec l'amélioration du dépistage et l'élargissement des recommandations de traitement.
- La prise en charge est trop tardive pour une proportion importante des personnes puisqu'une sur deux a un nombre de CD4 < 350/mm³ lors du premier recours à l'hôpital. Le nombre médian de CD4 à la mise au traitement est de 345/mm³ (EIQ : 218-465) en 2011. Il existe des disparités suivant les groupes de population et les régions : le diagnostic et la prise en charge sont plus tardifs dans les DOM, chez les femmes étrangères et chez les hommes hétérosexuels quelle que soit leur origine.
- Chez les personnes prenant un traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois, l'objectif d'un nombre de CD4 > 500/mm³ est actuellement atteint chez 59 % alors que la charge virale est inférieure à 50 copies/mL dans 88 % des cas. Il y a des disparités selon les groupes de population et les régions. Le pourcentage de personnes sous traitement dont la charge virale est contrôlée est plus faible chez les hommes et femmes étrangères et dans les DOM. Le pourcentage de personnes sous traitement dont le nombre de CD4 est > 500/mm³ est beaucoup plus faible à Saint-Martin et en Guyane.
- La population prise en charge vieillit. Son risque de comorbidité augmente en raison de ce vieillissement et d'un risque majoré de maladies ne définissant pas le Sida : affections cardiovasculaires, pathologies métaboliques, insuffisance rénale, cancers non classant...
- Ce chapitre illustre l'importance de l'épidémiologie descriptive en santé publique, tant pour suivre l'épidémie que pour évaluer les besoins en soins. Grâce aux efforts de collecte et d'interprétation des données des COREVIH de l'InVS et des chercheurs, le dispositif actuel en France est performant.

Le groupe d'experts recommande :

- d'améliorer le dépistage de l'infection par le VIH en réduisant le délai entre contamination et diagnostic et en réduisant les inégalités de dépistage entre les différents groupes et les différentes régions pour permettre la mise sous traitement de toutes les personnes vivant avec le VIH, ce qui conduirait à une amélioration de la santé des personnes atteintes et permettrait d'espérer un meilleur contrôle de l'épidémie ;
- de veiller à l'articulation entre diagnostic et prise en charge, pour diminuer le nombre de personnes diagnostiquées et non prises en charge ;
- de réduire le nombre des personnes dont le suivi est irrégulier ou qui sont perdues de vue, en mettant en place des stratégies de rappel en cas de visites manquées ;
- de réduire les inégalités de prise en charge entre les différents groupes et les différentes régions, notamment en mettant en place des tableaux de bords, en sensibilisant les équipes et en établissant et évaluant des programmes visant à optimiser la cascade de la prise en charge ;
- de continuer et d'intensifier le monitoring de l'épidémie et de son contrôle, en particulier dans les groupes les plus touchés par l'épidémie (hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, usagers de drogues injectables, personnes originaires de pays de haute prévalence, population des DAF...), *via* la surveillance, les enquêtes transversales répétées et les études de cohorte.

RÉFÉRENCES

1. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 682-7.
2. Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France. *AIDS* 2011 ; 25 : 1905-13.
3. Le Vu S, Barin F, Le Strat Y et al. Estimations d'incidence de l'infection par le VIH pour les départements français d'Amérique. Réunion des associations, InVS. 20 novembre 2012. (http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/Le_Vu_assos_20121120.pdf) (consulté le 12 juin 2013)
4. Le Vu S, Velter A, Meyer L et al. Biomarker-based HIV incidence in a community sample of men who have sex with men in Paris, France. *PLoS One*. 2012 ; 7 : e39872.
5. Institut de veille sanitaire. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST) Rénago, Rénachla et RésIST. Données au 31 décembre 2011. 2012. (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance>). (consulté le 12 juin 2013)
6. Saboni S, Beltzer N, et le groupe KABP. Vingt d'évolution des connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France métropolitaine. Enquête KABP, ANRS-Inpes-IReSP-DGS. *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; (46-47) : 525-529.
7. Velter A, Bouyssou A, Saboni L et al. Enquête Presse gays et lesbiennes 2011. Réunion des associations, 20 novembre 2012. Paris. (http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/EPGL_ReunionAssos_2012.pdf) (consulté le 12 juin 2013)
8. Cazein F, Pinget R, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C et al. Découvertes de séropositivité VIH et sida – France, 2003-2011. *Bull épidémiol Hebd* 2013 ; (28-29) : 333-40.
9. Supervie V, Costagliola D. The Spectrum of Engagement in HIV Care in France : Strengths and Gaps. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract1030.
10. Gardner EM, Mclees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test and treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 793-800.
11. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2092-8.
12. Baggaley RF, White RG, Hollingsworth TD, Boily MC. Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use: systematic review of prospective studies of discordant couples. *Epidemiology* 2013 ; 24 : 110-21.

13. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365 : 493-505.
14. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55747.
15. Vivre avec le VIH : Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. *Bull Epidemiol Hebdo* 2013 ; (26-27); 283-324.
16. Giami A, Beaubatie E, Le Bail J. Caractéristiques sociodémographiques, identifications de genre, parcours de transition médicopsychologiques et VIH/Sida dans la population trans. Premiers résultats d'une enquête menée en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (42) : 433-437
17. Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M et al. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; (10-11) : 131-134.
18. Semaille C, Le Strat Y, Chiron E et al. HIV and HCV prevalence among French prison inmates in 2010 : a challenge for public health policy. *Eurosurveillance* 2013; *sous presse*.
19. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France : The ONCOVIH study. *Int J cancer* 2011 ; 129 : 467-475.
20. Guiguet M, Boue F, Cadranet J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04) : a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2009 ; 10 : 1152-1159.
21. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era : Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 ; 49 : 1109-16.
22. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM et al. The incidence of HIV-related anal cancer remains elevated despite long-term cART : Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 cohort). *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4360-66.
23. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010 ; 24 : 1228-1230.
24. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in HIV-infected patients : a case-control study nested within the FHDH ANRS Cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 1228-1238.
25. Lang S, Mary-Krause M, Simon A et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2012; 55 : 600-7.
26. Dauchy Fa, Lawson-Ayayi S, De La Faille R et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney international* 2011; 80 : 302-9.
27. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012. *Plos One* 2013; 8 : e66223.
28. Richert L, Dehail P, Mercie P et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS* 2011 ; 25 : 797-805.
29. Bonnet F, Amieva H, Marquant F et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients : are they HIV-related ? *AIDS* 2013; 27 : 391-400.
30. Roussillon C, Henard S, Hardel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; (46-47) : 541-45

2

Dépistage

Lorsque les premiers tests de dépistage du VIH sont apparus en 1985, les caractéristiques particulières de l'infection par le VIH, son pronostic mortel, les possibilités thérapeutiques alors limitées ont contribué à fonder le dispositif de dépistage sur des principes spécifiques au VIH. Cela s'est traduit par l'importance donnée à la démarche volontaire, au consentement éclairé lors d'une proposition de dépistage, au respect de la confidentialité et à l'accompagnement par des entretiens d'information conseil personnalisés. Aujourd'hui, alors que des traitements efficaces sont disponibles, connaître son statut sérologique le plus tôt possible présente un intérêt individuel et collectif : un intérêt individuel majeur car une prise en charge précoce prévient l'évolution de la maladie vers le Sida et augmente l'espérance de vie ; et un intérêt collectif puisque la connaissance de leur infection permet aux personnes de réduire leurs comportements à risque de transmission du VIH et ouvre la voie au traitement. Des modèles de simulation de l'épidémie montrent l'impact favorable des stratégies de dépistage et de mise sous traitement sur l'incidence de l'infection par le VIH. C'est ainsi que le plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 impulse une stratégie de dépistage en direction de l'ensemble de la population, indépendamment d'une notion de risque d'exposition, tout en promouvant une offre de dépistage ciblé et régulier en fonction des populations et de certaines circonstances. En 2012, l'analyse de la situation montre que beaucoup reste à faire dans ce domaine. La possible autorisation de mise sur le marché d'autotests VIH est susceptible d'élargir les offres et les opportunités de dépistage. Enfin, il convient de rappeler que le dépistage de l'infection par le VIH est très lié à celui du dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) et des hépatites virales : une suspicion d'IST ou d'hépatite doit amener au dépistage du VIH et, inversement, une sérologie VIH positive doit amener à dépister de possibles IST et les hépatites.

Les enjeux du dépistage

En dépit du grand nombre de dépistages réalisés en France, des défis sont à relever si l'on souhaite réduire la durée entre la contamination et le diagnostic, diagnostiquer le plus souvent possible l'infection au moment de la primo-infection, conduire vers le dépistage les personnes qui ne se considèrent pas exposées au risque et faire baisser le nombre des diagnostics tardifs.

Une forte activité de dépistage, mais non suffisante

5 millions de tests réalisés par an

L'activité de dépistage du VIH est globalement élevée en France : elle a très largement augmenté entre 2001 et 2005 pour se stabiliser à environ 5 millions de tests réalisés par an (soit près de 80 tests VIH réalisés pour 1 000 habitants). Elle a augmenté en 2011 de 4 % avec 5,2 millions de tests réalisés, mais sans que le nombre de sérologies positives n'ait augmenté. Cette augmentation globale est plus importante dans les départements français d'Amérique. Plus de trois quarts des tests (77 %) sont réalisés par des laboratoires de ville, ce qui indique qu'elles sont prescrites en général par des médecins généralistes, deux fois sur trois à la demande du consultant [1], le reste (23 %) étant réalisé par des laboratoires hospitaliers. La part des sérologies initiées dans les consultations de dépistage anonymes et gratuites est d'environ 7 %. L'utilisation des tests rapides d'orientation

diagnostique (TROD) par les associations était encore marginale en 2012 (32 000 tests) mais devrait s'étendre dans les prochaines années. La proportion de sérologies confirmées positives pour 1 000 réalisées est estimée à 2,0 en 2011, alors qu'elle était restée comprise entre 2,1 et 2,2 sur la période 2005-2010 [2].

Surtout, les études comme les enquêtes KABP en population générale, l'enquête Presse gays (EPG), ou encore les recherches associées aux expériences de dépistage communautaire montrent que le dépistage est fortement associé aux comportements à risque. Les principes libéraux issus de la première période du Sida ont fortement imprégné les attitudes vis-à-vis du dépistage du VIH. Ces principes mettent en avant l'information et l'autonomie de l'individu par rapport aux principes de la «santé publique ancienne» qui reposait sur l'obligation et le contrôle des populations. Les individus associent le dépistage à l'exposition ou à la perception qu'ils ont de leur exposition. Ce constat a amené les experts réunis par la Haute Autorité de santé (HAS) en 2009 à réaffirmer le dépistage volontaire comme le pilier principal de la stratégie de dépistage auxquels les autres modalités proposées viennent s'ajouter.

6 100 découvertes de séropositivité en 2011

Le nombre de nouvelles sérologies positives est estimé en 2011 à 6 100, stable par rapport aux années précédentes. La région Île-de-France regroupe 43 % des découvertes de séropositivité. Le nombre de découvertes de séropositivité ne représente pas directement la dynamique de l'épidémie; le nombre de personnes pour lesquelles un diagnostic de VIH a été posé dépend notamment de la pertinence de l'activité de dépistage. L'analyse des motifs de ces sérologies positives montre qu'un tiers (33 %) d'entre elles s'inscrivait dans une stratégie diagnostique (présence de signes cliniques ou biologiques), 22 % ont été réalisées suite à une exposition récente, 20 % pour un bilan ou dans le cadre du test prénatal, 18 % au décours d'une autre prise en charge et 7 % de manière orientée par une pathologie autre que le VIH ou dans un contexte suggérant une contamination possible (prise de risque ancienne, arrivée d'un pays où l'épidémie est généralisée, etc.).

Des enjeux bien identifiés

Les données sur l'épidémie cachée, l'incidence, les opportunités manquées de dépistage ou de diagnostic et le dépistage tardif donnent des indications sur les défis à relever si l'on souhaite dépister et traiter dans les délais les plus courts les personnes nouvellement infectées et celles qui ignorent leur séropositivité, près de 30 000 selon les estimations pour 2010.

L'épidémie cachée

Des travaux de modélisation mathématique [3] ont récemment permis d'estimer la taille de l'épidémie cachée (personnes ignorant leur séropositivité) en France fin 2010. L'épidémie cachée n'est pas un réservoir statique de personnes ignorant leur séropositivité, elle est constituée de personnes qui découvrent leur infection alors que d'autres s'infectent. Il convient donc de raisonner en flux. C'est le délai entre l'infection par le VIH et le diagnostic de l'infection, et d'une manière plus générale les comportements vis-à-vis du dépistage, qui contribuent à façonner l'épidémie cachée. Comme les délais entre l'infection et le diagnostic de l'infection restent longs [4] de nombreuses personnes ignorent aujourd'hui leur séropositivité. Ce délai est de 37 mois en moyenne chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), 41 mois chez les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger, 45 mois chez les usagers de drogues intraveineuses (UDI), 50 mois chez les

femmes hétérosexuelles françaises et de 53 mois chez les hommes hétérosexuels (français et étrangers).

La taille de la population des individus ignorant leur séropositivité a été estimée à 28 800 [intervalle de confiance à 95 % (IC) : 19 100-36 700] soit un taux de prévalence de 0,07 % [95 % IC : 0,05 %-0,09 %]; deux tiers étaient des hommes. Parmi les personnes qui ne connaîtraient pas leur infection par le VIH, on compterait :

- 9 000 HSH (31 %) [95 % IC : 7 700-10 100];
- 9 800 hétérosexuels (hommes et femmes) français (34 %) [95 % IC : 5 200-13 500];
- 9 500 hétérosexuels (hommes et femmes) nés à l'étranger¹ (33 %) [95 % IC : 6 100-12 300];
- 500 UDI (2 %) [95 % IC : 100-800].

Rapportés à la taille des populations, les taux de prévalence du VIH non diagnostiquée pour 10 000 variaient fortement de 288 [95 % IC : 247-323] parmi les HSH, à 62 [95 % IC : 12-99] parmi les usagers de drogues intraveineuses, à 36 [95 % IC : 23-47] parmi les hétérosexuels nés à l'étranger, et à 3 [95 % IC : 1-4] chez les hétérosexuels français.

60 % des personnes ignorant leur séropositivité avaient un nombre de CD4 \leq 500 /mm³ et étaient donc éligibles pour recevoir un traitement antirétroviral; les hommes avaient des CD4 plus bas que les femmes. Par ailleurs, 71 % des personnes ignorant leur séropositivité avaient été infectées il y a plus d'un an et 16 % il y a plus de 5 ans. La proportion d'infections anciennes (> 5 ans) était plus importante chez les hommes (18 %) que chez les femmes (12 %). Cela est dû à un délai entre l'infection et le diagnostic qui reste long.

Ces estimations sont du même ordre que celles estimées pour l'année 2004 à partir d'une étude de prévalence auprès des bénéficiaires d'un bilan de santé dans les centres de santé de l'assurance-maladie : l'estimation de la population non diagnostiquée au plan national était de 0,065 % (soit un effectif de 29 000) avec des taux de 0,05 % en population générale hors groupe à risque, de 1,1 % parmi les personnes nées en Afrique subsaharienne et de 1,7 % parmi les HSH [5].

Des incidences très fortes dans certains groupes

Les données d'incidence présentent des taux beaucoup plus élevés dans certains groupes par rapport à la population générale ou d'une région à l'autre : HSH, populations immigrées d'Afrique subsaharienne, en Île-de-France, en Guadeloupe et en Guyane, ce département répondant à la définition d'épidémie généralisée.

En 2009, dans le cadre de l'Action coordonnée 23 de l'ANRS, deux méthodes de calcul de l'incidence à partir de la déclaration obligatoire de séropositivité ont fourni des estimations en France (cf. chapitre «Épidémiologie») [4,6]. Sur la période 2004-2007, les deux méthodes produisent des estimations proches, de l'ordre de 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (avec des intervalles de confiance entre 5 500 et 9 300 cas), soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 personnes-années (Pa). Environ 40 à 50 % des nouvelles contaminations se produisent chez les HSH. Le taux d'incidence est particulièrement élevé dans ce groupe (de l'ordre de 1 pour 100), montrant que l'épidémie n'est pas du tout contrôlée dans la population des HSH, suivi par celui de l'incidence chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (240 pour 100 000) et les UDI (de l'ordre de 90 pour 100 000). Ces chiffres soulignent la nécessité de poursuivre les actions de prévention ciblées sur ces groupes de population.

La forte incidence dans la population des HSH fréquentant des établissements de convivialité gays parisiens est soulignée dans l'étude PREVAGAY [7,8]. La prévalence dans cette population en 2009 s'élevait à 17,7 % [15,3 % - 20,4 %] et l'estimation de l'incidence à 3,8 % pour 100 personnes-années [1,5 % - 6,2 %].

1. Selon les résultats de l'enquête ANRS VESPA 2, parmi les patients immigrés d'Afrique subsaharienne, diagnostiqués entre 2003 et 2011, environ 60 % pensaient avoir été infectés dans leur pays d'origine et le délai entre leur arrivée en France et le diagnostic était en médiane de 1 an pour les femmes et de 2 ans pour les hommes, indiquant que seulement une partie de la période entre la contamination et le diagnostic doit être incluse dans la population de l'épidémie cachée vivant en France (Enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebdo 2013; (26-27); 283-324).

Des estimations pour les années 2009-2010 indiquent également que les taux d'incidence sont les plus élevés dans les départements français d'Amérique (DFA), avec un taux global de 59 pour 100 000 et de 147 pour 100 000 pour la Guyane. Le taux d'incidence est estimé à 39 pour 100 000 en Île-de-France et à 11 pour 100 000 dans le reste de la Métropole. Dans les DFA, comme pour les autres zones géographiques, le plus fort taux d'incidence du VIH est retrouvé parmi les HSH (environ 1 000 pour 100 000), mais ceux-ci ne représentent que 18 % des nouvelles contaminations dans ces départements contre 48 % au niveau national. Chez les femmes et hommes hétérosexuels, les taux d'incidence sont estimés respectivement à 55 et 41, taux plus élevés qu'en Île-de-France (20 et 19 pour 100 000) ou dans le reste de la Métropole (4 et 6 pour 100 000) [9,10].

Des occasions manquées et le retard au dépistage

L'étude Opportunités a évalué la fréquence des occasions manquées de dépistage, en présence de facteurs de risque, ou de diagnostic, en présence d'indications cliniques chez le consultant, dans les trois années précédant le diagnostic d'infection par le VIH (période 2006 à 2010) [11].

Bien que près de la moitié des homosexuels (48 %) disent avoir déclaré leur orientation sexuelle lors de la première consultation, 55 % n'ont pas eu de prescription de dépistage. Parmi les personnes ayant présenté des symptômes évocateurs d'infection par le VIH, 61 % ont consulté et parmi elles, seulement 18 % ont été testées. Enfin, selon les répondants, un test VIH n'a été prescrit que dans 52 % des cas en présence d'un symptôme évoquant une IST. Les auteurs concluent que les stratégies basées sur la reconnaissance des facteurs de risque ou des indications cliniques sont insuffisantes et recommandent de nouvelles stratégies combinant des approches de routine et de nouveaux outils pour la pratique médicale.

En 2011, et de façon stable depuis plusieurs années, 48 % des diagnostics sont tardifs ($CD4 < 350 /mm^3$ ou Sida au diagnostic) et 29 % sont à un stade avancé ($CD4 < 200/mm^3$ ou Sida au diagnostic). La proportion de découvertes tardives est plus élevée chez les personnes de 50 ans et plus, chez les hommes hétérosexuels, et dans les départements d'Outre-mer [12].

Dans la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (FHDH ANRS CO4), le taux de décès à 4 ans des patients pris en charge à un stade avancé (Sida ou $CD4 < 200 /mm^3$) a été estimé à 6,7 % alors que celui des patients pris en charge plus précocement était de 1,4 %, soit 5,3 % de décès attribuables à 4 ans [13]. Si l'on considère que 30 % des 6 300 patients diagnostiqués en 2010 ont été pris en charge à un stade avancé, on peut donc estimer à 100 le nombre de décès à 4 ans attribuables à une prise en charge à un stade avancé chez ces patients. Selon l'enquête Mortalité 2010, 26 % des décès par Sida surviennent chez des personnes diagnostiquées depuis moins de 6 mois [14].

Des intérêts individuels et collectifs forts

Les intérêts individuels sont pour les personnes séronégatives et séropositives. Rassurant pour une personne inquiète lorsqu'elle se révèle séronégative, le dépistage peut être ou devrait être l'occasion de rappeler les moyens de prévention de la transmission du VIH, tout en informant sur les risques.

Pour une PVIH, ce diagnostic permet la mise en place d'une prise en charge médicale et de débiter le plus souvent une multithérapie antirétrovirale. Un diagnostic de l'infection par le VIH à un stade avancé (Sida ou $CD4 < 200 /mm^3$) est source d'importantes pertes de chances pour la santé des patients : le risque de décès dans les 6 mois après la prise en charge est estimé 13 fois supérieur à ce qu'il est pour un diagnostic plus précoce ($CD4 > 200 /mm^3$) [13]. Un autre intérêt réside dans le rôle motivationnel de la connaissance d'une séropositivité au VIH pour protéger son partenaire et pour limiter le risque d'une co-infection qui viendrait dégrader le pronostic global.

Les intérêts collectifs sont de deux ordres.

Le fait de connaître sa séropositivité au VIH permet à une personne d'adopter des comportements de prévention visant à ne pas transmettre le VIH. Des travaux de modélisation suggèrent que 60 % des contaminations sexuelles par le VIH ont pour origine des personnes

qui ne connaissent pas leur statut sérologique [15]. En effet, la probabilité de modifier son comportement sexuel en adoptant des conduites préventives est deux à trois fois plus importante lorsque l'on se sait contaminé que si on l'ignore ou même si on le craint [16]. Par ailleurs, si la séropositivité est découverte dans la période de primo-infection à VIH, l'absence de rapports pendant cette phase ou leur protection totale est fondamentale car il est établi que le risque de transmission au(x) partenaire(s) est alors très élevé [17,18].

La connaissance de la séropositivité ouvre la voie aux multithérapies antirétrovirales. Plusieurs types d'arguments épidémiologiques concourent à établir que les patients sous traitement antirétroviral efficace transmettent beaucoup moins le VIH à leurs partenaires. La corrélation entre le niveau de virémie plasmatique et le risque de transmission est établie [19]. De nombreuses études observationnelles confortent cette notion qui a été formellement établie pour des couples hétérosexuels sérodifférents par un essai randomisé [20]. Des études écologiques ont également été réalisées, indiquant un bénéfice des traitements antirétroviraux en population générale, mais les conclusions sont limitées en termes de causalité [21]. Dans le prolongement de ces données, les résultats de différents travaux de modélisation dans les contextes d'épidémie généralisée font apparaître que pour obtenir un impact sur la dynamique de l'épidémie, les variables essentielles sont : l'aptitude des systèmes de santé à dépister tôt les PVVIH, le pourcentage de personnes sous traitement parmi les PVVIH, la précocité de l'initiation du traitement antirétroviral et la rétention dans le système de soins [22]. L'ensemble des données dont on dispose à ce jour suggère qu'il faudrait atteindre des niveaux de couverture en antirétroviraux considérablement élevés afin que le traitement comme outil de prévention (TasP) puisse contrôler significativement et durablement l'épidémie, notamment chez les HSH [23].

Quelles stratégies de dépistage ?

Compte tenu des enjeux que représentent le dépistage tardif et le nombre de personnes séropositives qui ignorent leur infection, la HAS a émis en octobre 2009 [24] de nouvelles recommandations sur la stratégie de dépistage, modifiant radicalement l'approche élaborée en 1985 dans un contexte très différent. Ces recommandations vont dans le même sens que l'avis du Conseil national du sida [25] et du précédent rapport du groupe d'experts. Cette nouvelle stratégie tend à se rapprocher de ce qui est réalisé traditionnellement dans d'autres maladies transmissibles. Elle est basée sur une proposition large du dépistage, indépendante sans l'exclure de l'identification de situations à risque. Elle rompt l'uniformité du message sur le dépistage avec des recommandations diversifiées pour les différentes populations et donne plus de place à l'initiative du médecin dans la proposition de dépistage. Le libre consentement au dépistage doit être maintenu. Cette condition est nécessaire pour établir une relation d'adhésion en cas de positivité au VIH. Cette proposition est confortée par une étude qui estime la généralisation de l'offre de dépistage coût-efficace [26].

Le plan VIH/Sida IST 2010-2014 recommande de systématiser la proposition de dépistage pour l'ensemble de la population sans test récent, hors notion d'exposition à un risque, tout en ne remettant pas en cause les principes sur lesquels le dépistage du VIH ont été établis en France :

- poursuite de l'incitation au dépistage volontaire ;
- dépistage ciblé et régulier du VIH pour certaines populations et/ou dans certaines circonstances ;
- respect du droit des personnes (confidentialité, possibilité d'anonymat, consentement préalable) ;
- large accessibilité (gratuité et diversité).

Le groupe d'experts a souhaité réinterroger les axes de cette politique.

Proposition de dépistage en population générale

La décision de la généralisation du dépistage a été prise devant la persistance d'un retard au dépistage affectant de façon plus particulière certains groupes de population ne se considérant pas comme exposés. Cette proposition de dépistage s'adresse à l'ensemble de la population générale de 15 à 70 ans, au moins une fois indépendamment de l'évaluation du risque d'exposition ou de contamination par le VIH, à l'occasion d'un recours aux soins. Les objectifs sont d'améliorer la détection précoce de l'infection par le VIH et de réduire le retard à la prise en charge.

Cette approche s'est heurtée à plusieurs difficultés et notamment celle de la mobilisation des professionnels de santé. D'une part, il n'est pas si facile de proposer systématiquement le test du VIH en dehors d'un contexte clinique particulier. D'autre part, depuis les recommandations de la HAS, plusieurs éléments nouveaux sont survenus :

- des précisions sur certains paramètres du modèle utilisé pour apprécier le rapport coût-efficacité d'un dépistage généralisé (estimation du nombre de PVVIH ne connaissant pas leur séropositivité [28 800 au lieu de 36 000], données sur le TasP plus solides) mais qui ne changent pas fondamentalement les conclusions de l'analyse coût-efficacité ;
- les résultats de deux études menées aux urgences [27,28] sont assez peu en faveur de cette stratégie en raison du faible nombre de cas en dehors des populations à forte prévalence ;
- l'étude sur les opportunités manquées [11] montre que les médecins pourraient faire plus de dépistages orientés sur des populations spécifiques ou sur la base de signes cliniques ;
- la prise de position du collège national des généralistes enseignants du 16 janvier 2012 qui demande « qu'une évaluation de la pertinence de la recommandation de la HAS soit conduite en médecine générale. Le CNGE recommande aux médecins généralistes d'évaluer les risques encourus par chaque patient si les conditions de la consultation l'autorisent. Il considère qu'il est possible de renforcer la stratégie de dépistage du VIH en saisissant toutes les occasions de proposer aux patients ayant été exposés à un risque, un test ELISA classique et le cas échéant, un dépistage des autres infections sexuellement transmissibles » ;
- la faible intégration du dépistage dans la pratique quotidienne des médecins généralistes, malgré les efforts réalisés (campagnes INPES, envoi de brochures, remboursement du test classique à 100 %) doit attirer l'attention sur les freins à cette pratique : difficultés de faire une proposition en l'absence de contexte clinique ; faible nombre de PVVIH suivis en ville ; fréquence des tests revenant négatifs ; activité de dépistage considérée par certains médecins généralistes comme un motif annexe de recours ; etc.

Ces éléments amènent le groupe d'experts à réajuster les recommandations de la HAS proposant un dépistage de l'ensemble de la population générale non dépistée. Le groupe d'experts invite les médecins généralistes à prendre l'initiative de la proposition de dépistage, en privilégiant à leur intention un message simple : « accentuez votre attention sur les situations cliniques classiques (*cf. infra*) devant amener au dépistage et saisissez les opportunités d'un dépistage large chez des personnes sans test récent lorsque l'occasion se présente ».

Dépistage ciblé et régulier

La HAS recommande le développement d'une stratégie de dépistage ciblé et régulier en fonction des populations et des circonstances.

Le groupe d'experts soutient cette approche qui concerne certaines populations et des circonstances particulières et réitère ses propositions de dépistage selon les populations et les circonstances (*cf. encadré*) auxquelles il a ajouté les populations en situation de précarité consultant dans les permanences d'accès aux soins de santé (PASS), le dépistage élargi à l'entourage familial, ainsi que toute une série d'arguments cliniques ou biologiques : zona, pneumopathie, fatigue importante, cancers, lymphopénie, arguments amenant à prescrire un test de dépistage des hépatites, dépistage ou diagnostic d'autres infections sexuellement transmissibles.)

Éléments devant amener à prescrire un test de dépistage du VIH

Selon les populations

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

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH);
- les personnes hétérosexuelles ayant eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois;
- les populations des départements français d'Amérique et des autres Caraïbes;
- les usagers de drogues injectables (UDI);
- les personnes originaires d'une zone de haute prévalence, notamment d'Afrique subsaharienne;
- les personnes en situation de prostitution;
- les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VIH;
- les populations en situation de précarité qui consultent par exemple dans les permanences d'accès aux soins de santé (PASS);
- l'entourage familial de PVVIH (conjoint et enfant(s) de femmes enceintes).

Selon les circonstances

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

- suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite B ou C;
- suspicion ou diagnostic de tuberculose;
- projet de grossesse et grossesse (la proposition systématique de dépistage doit être proposée lors de la première consultation prénatale et être réitérée au 6^e mois de grossesse aux femmes négatives exposées à un risque viral ainsi qu'à tous les pères à l'examen du 4^e mois);
- interruption volontaire de grossesse (IVG);
- première prescription d'une contraception;
- viol;
- à l'entrée en détention ou en cours d'incarcération.

Sur la base de données cliniques ou biologiques particulières

Cancers, tuberculose, zona, pneumopathie, infections herpétiques récidivantes, dermatite séborrhéique, asthénie chronique, syndrome pseudogrippal prolongé ou atypique, lymphopénie, thrombopénie, amaigrissement et/ou fièvre prolongée inexpiquée, etc.

Cette stratégie nécessite la participation active :

- des professionnels et structures de santé impliqués dans la délivrance des soins primaires, et en premier lieu des médecins généralistes qui sont les relais principaux des stratégies de dépistage. Deux tests sur trois sont réalisés en ville, dont un sur trois l'est à l'initiative des médecins et deux sur trois le sont à la demande des consultants. D'autres intervenants doivent aussi être plus amplement impliqués tels les professionnels des PASS qui s'adressent aux immigrés souvent encore sans couverture santé et aux populations précaires;
- des associations. Elles peuvent être présentes à certaines étapes du dépistage : au moment de l'information sur l'intérêt du dépistage, lors du conseil avant/pendant le dépistage, parfois lors de sa réalisation (structure associative médicalisée ou association non médicalisée proposant des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)), après la remise du résultat et lors de l'entrée dans la prise en charge médicale). De plus, elles complètent depuis 2010 le maillage et la diversité de l'offre de dépistage en termes de lieu et d'horaires. La proximité des intervenants associatifs avec les populations requérant un test régulier et leur expérience des entretiens d'information conseil préventifs peuvent également concourir à une offre plus adaptée. Le partenariat avec le milieu associatif, le soutien de projets innovants, en particulier dans le champ de la santé sexuelle, doivent être poursuivis et accentués.

En Guyane, où le dépistage a fortement augmenté ces dernières années, cette stratégie de dépistage ciblé et régulier est portée en partie grâce :

- aux médecins généralistes qui peuvent proposer le TROD ; la caisse générale de sécurité sociale de Guyane ayant accepté une tarification incitative pour cet acte ;
- aux associations. La proposition de TROD sur l'ouest Guyanais et le fleuve Maroni devient régulière avec les actions mobiles conduites par AIDES, en lien avec les associations de santé présentes dans les communes du fleuve. Par ailleurs, à Cayenne, une offre de dépistage mobile du VIH est intégrée dans une offre globale de bilan de santé. Cette démarche d'aller vers les populations rencontre son public grâce à la démarche communautaire et à l'appui des médiateurs de santé qui sont en mesure de faire le lien entre la population ciblée et l'offre de dépistage. Le financement des postes d'acteurs communautaires et de médiateurs de santé doit être pérennisé pour assurer la constance des actions de dépistage. Enfin, dans la région de l'Est, la Croix-Rouge sur l'Oyapock et Médecins du monde dans les quartiers de Saint-Georges initient une offre de dépistage rapide.

Le maintien d'études épidémiologiques, d'enquêtes *ad hoc*, d'études interventionnelles, etc. sur les stratégies de dépistage et leurs résultats est crucial pour pouvoir adapter les recommandations de politiques publiques dans ce domaine. Leur financement doit être assuré.

Ces stratégies concernant le VIH ne doivent pas faire omettre la problématique connexe du dépistage des hépatites B et C

Ces dépistages doivent être envisagés chez toute PVVIH. Les recommandations du dépistage du VHC en population générale ne sont pas abordées dans ce texte.

L'hépatite B

Malgré l'existence d'un vaccin efficace et recommandé contre le VHB, si la couverture vaccinale a beaucoup progressé en France chez les très jeunes enfants (64,6 % à l'âge de 2 ans ont reçu les trois doses), elle reste mauvaise à l'adolescence et chez les adultes (inférieure à 45 %) [29]. Le VHB est estimé cent fois plus facilement transmissible sexuellement que le VIH, y compris par les relations orogénitales non protégées. Il doit être dépisté chez les adultes exposés à un risque de transmission sexuelle, sanguin ou maternofoetal qui n'ont pas bénéficié de la vaccination. Le dépistage comprend l'ensemble des marqueurs de l'hépatite B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) ou être plus ciblé s'il est renouvelé. Après le dépistage initial, le refus éventuel de vaccination anti-VHB ne doit pas faire omettre le renouvellement du dépistage de l'antigène HBs chez une personne qui change de partenaire, le cas échéant simultanément à la sérologie VIH ou d'autres tests. Des tests à résultat rapide du VHB évalués récemment [30] pourront, en particulier lors d'actions délocalisées auprès de populations à risque, compléter utilement le dépistage classique du VHB.

L'hépatite C

Depuis 2004, une recrudescence de cas d'hépatites C a été observée notamment chez les HSH [31,32], y compris à un stade aigu, mais aussi parfois asymptomatique [33]. Il peut s'agir de contaminations par le VHC seul, ou de co-infections par le VIH.

Elles sont associées à des pratiques d'injections de produits psychoactifs, pratiques très à risque, mais aussi à des pénétrations anales non protégées. Au-delà des facteurs de risque « classiques » de transmission du VHC, il convient donc de proposer un dépistage à toute personne pratiquant des pénétrations anales non protégées, avec un ou plusieurs partenaires de statut VHC inconnu, en plus d'autres tests. Dans le cas de risques récents, le dosage des transaminases doit être réalisé en plus. Si ces enzymes hépatiques sont élevées, il convient de compléter le dépistage par une recherche du VHC par PCR. Dans le cas contraire, la sérologie peut être contrôlée à 3 mois du dernier risque pour confirmer sa négativité. Une unique pénétration anale non protégée chez un HSH dans le passé même ancien, voire un doute, suffit à recommander un premier dépistage du VHC. Il convient de le renouveler dans le cas de risques ultérieurs, en même temps que le contrôle du VIH et d'autres IST.

La sérologie VHC fait partie du bilan initial d'une PVVIH. Du fait de l'impact important d'une co-infection éventuelle sur le pronostic, le suivi et le traitement des deux infections, ou des trois si elle est aussi infectée par le VHB, il convient de penser à renouveler ce test régulièrement : notamment si la PVVIH décrit des pénétrations non protégées avec un(e) partenaire atteint(e) d'une hépatite C chronique.

Les tests de détection rapide existent pour dépister le VHC : soit craviculaires (salivaires), soit sanguins, ils sont en cours d'évaluation.

Recours volontaire au dépistage orienté en fonction de l'exposition à un risque de contamination

Le développement du recours au dépistage volontaire reste le pilier de l'efficacité globale de la politique de dépistage. Cette démarche volontaire adressée à un médecin généraliste, à un gynécologue, à une association ou à un centre de dépistage mérite de continuer à être encouragée et facilitée.

L'évolution du dispositif des consultations de dépistage anonymes et gratuites (CDAG) et des consultations d'information de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) doit être encouragée dans deux directions, leur fusion très attendue et le basculement vers un principe de recours nominatif au dépistage et aux soins, tout en maintenant l'option d'anonymat pour le dépistage du VIH. Les CDAG et les CIDDIST pourraient devenir des centres gratuits de dépistage et de diagnostic (CG2D) dont les missions seraient de prendre en charge les dépistages, diagnostics et traitements ambulatoires des IST. Il apparaît souhaitable que les ARS déterminent les moyens et les structures nécessaires selon les données épidémiologiques et les besoins de leur territoire.

Fusion des CDAG et des CIDDIST

L'IGAS a, en 2010, fait une série de propositions pour faire évoluer le dispositif de dépistage [34] : réviser la cartographie d'implantation des structures de dépistage anonyme et gratuit; réorganiser les processus de financement; articuler le dispositif avec les autres effectuant des dépistages (CPEF, centres de santé); redéfinir les missions et le cahier des charges; permettre une approche globale des problématiques liées à la sexualité dont la mise en œuvre est annoncée dans le plan national VIH/Sida. Le Conseil national du Sida (CNS) recommande également cette fusion en appelant au renforcement des missions traditionnelles des CDAG et des CIDDIST, notamment en termes de plages horaires et d'actions innovantes de dépistage pour toucher les populations les plus vulnérables aux risques de transmission du VIH et des IST [35]. Le CNS souhaite l'expérimentation, sur une base volontaire, de structures de type « centre de santé sexuelle » qui dépasse le seul cadre du dépistage et du diagnostic du VIH et des IST.

Le groupe d'experts insiste sur cette recommandation de fusion et sur l'importance de maintenir la gratuité pour l'accès à ces centres. Il juge que l'activité de dépistage, de diagnostic et de soins des IST est un bon moyen de proposer des tests pour le VIH, et qu'il faut maintenir la cohérence du dispositif en renforçant son efficacité et sa visibilité par les usagers en fusionnant les deux structures.

L'anonymat et la confidentialité

Le groupe d'experts a débattu des questions relatives à l'anonymat et de l'expérimentation de centres de santé sexuelle. L'anonymat existe depuis la création des CDAG et depuis 9 ans, pour les consultations de dispensaire antivénérien devenues des CIDDIST. Deux articles du Code de la santé publique (art. L. 3121-2 et L. 3121-2-1) ont fixé, en 2009, la possibilité d'une levée de cet anonymat. Cette levée est possible avec l'accord de la personne en « cas de nécessité thérapeutique », et est supposée permettre « par l'identification du consultant, d'améliorer son accompagnement vers une prise en charge sanitaire dans certaines situations cliniques ». Cette levée de l'anonymat est dans la pratique complexe à mettre en œuvre. Des actes nominatifs permettraient :

- pour les usagers qui le demandent, de recevoir des résultats porteurs de leurs nom et prénom;

- de pouvoir contacter une personne avec son accord explicite, pour lui proposer de venir récupérer des résultats lorsqu'ils sont disponibles (limitant ainsi le nombre de résultats non rendus et ce notamment lorsqu'un ou plusieurs de ces résultats devraient conduire à proposer une consultation);
- de réaliser un suivi fiable de nombreux usagers qui le justifient pleinement et bénéficient de plusieurs consultations dans l'année – notamment issus de populations exposées à des risques;
- d'assurer une traçabilité des dépistages réalisés, des diagnostics faits et des traitements prescrits et souvent délivrés gratuitement dans le même centre.

Le groupe d'experts estime important d'offrir la possibilité de l'anonymat lors d'une démarche de dépistage du VIH, mais celui-ci ne doit pas être un frein à la qualité des soins. Dans la dernière enquête KABP, l'anonymat ne fait pas partie des raisons les plus fréquemment citées pour expliquer le choix d'un CDAG pour réaliser son test. Pour les hommes, c'est parce que c'est «l'endroit le plus facile pour demander un test du VIH» et pour les femmes c'est en raison de la «gratuité».

En conséquence, le groupe d'experts recommande que l'anonymat du dépistage du VIH ne soit plus qu'une option, mais qu'elle soit accessible à chaque consultant et que cette option soit clairement affichée à l'accueil des centres. La protection des données médicales et la garantie du respect du secret professionnel seront assurées et rappelées aux consultants, quel que soit leur choix.

La place des nouveaux tests de dépistage

Plusieurs tests sont aujourd'hui disponibles : les tests de dépistage sanguin (Elisa), les tests rapides à orientation diagnostique (TROD), dits «tests à résultat rapide», qui peuvent être réalisés par une tierce personne voire dans l'avenir par l'intéressé lui-même.

À la suite des recommandations de la HAS en octobre 2008, un arrêté publié le 28 mai 2010 a modifié les conditions du dépistage de l'infection par le VIH. Désormais, les biologistes n'utilisent qu'un seul réactif de type Elisa à lecture objective permettant la détection combinée des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l'Ag p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/mL. Ces réactifs sont communément appelés tests combinés de 4^e génération.

Un test de confirmation est réalisé sur le premier échantillon, à l'initiative du biologiste, dès que le test Elisa est positif. C'est l'immunoblot ou le Western-blot. Un second prélèvement sanguin de contrôle (Elisa) doit ensuite être réalisé. Selon les résultats, ou en cas de suspicion de syndrome de primo-infection, des analyses supplémentaires peuvent être réalisées, notamment la quantification de l'ARN VIH plasmatique. Il est nécessaire de différencier les infections par VIH-1 ou par VIH-2, du fait des différences de pathogénicité des deux virus, de la résistance naturelle du VIH-2 aux INNTI et à d'autres antirétroviraux et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques VIH-2 spécifiques. Cette différenciation est effectuée par la sérologie, avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 par des tests utilisant des peptides synthétiques.

Les tests de dépistage rapide réalisés par une tierce personne

Les trois caractéristiques d'un test rapide sont : a) la possibilité d'être réalisé auprès du consultant ou de l'utilisateur (donc pas forcément en laboratoire d'analyses médicales); b) la possibilité de les utiliser en tests unitaires; c) le fait qu'il n'y ait pas d'automatisation. Il s'agit ainsi de tests unitaires, à lecture subjective, de réalisation simple et fournissant un résultat en moins de 30 minutes généralement. Les tests rapides peuvent être réalisés sur différents fluides biologiques dont le plasma, le sérum, le sang total, en cas de recueil par microponction au bout du doigt, et la salive. Il faut souligner que, si la qualité technique (sensibilité, spécificité) des meilleurs tests rapides pratiqués sur du sang total est proche de celle des tests Elisa durant la phase d'infection chronique, ils sont moins sensibles que les tests Elisa combinés en cas de prélèvement effectué durant la phase de séroconversion. Par ailleurs, leurs performances sont plus faibles lorsqu'ils sont réalisés sur la salive.

L'arrêté du 28 mai 2010 permet également à des professionnels de santé d'utiliser sur leur lieu d'exercice des tests de dépistage à résultat rapide (TROD) dans certaines situations d'urgence pour permettre une prise en charge rapide : chez un sujet source en cas d'accident d'exposition au VIH; urgence diagnostiquée devant un tableau clinique évoquant un Sida; accouchement d'une femme de statut sérologique non documenté; etc. Dans ce cadre, et, quel qu'en soit le résultat, les TROD doivent obligatoirement être associés à un test de dépistage classique conformément à la réglementation en vigueur.

Par ailleurs, l'arrêté de novembre 2010, concernant plus spécifiquement les contextes d'usage et la mise en œuvre des tests du VIH à résultat rapide, permet l'utilisation des TROD dans un cadre préventif, y compris par des personnels non médicaux formés à leur utilisation, notamment en milieu associatif.

Les résultats positifs doivent toujours être confirmés par un dépistage classique (tests Elisa + western Blot ou immunoblot).

Un intérêt de l'usage des TROD est de pouvoir atteindre des populations qui ne se dépistent pas ou pas assez souvent, notamment en les mettant en œuvre lors de démarches de dépistage délocalisé. Ces stratégies sont utilisées par les associations de lutte contre le Sida dans une logique de dépistage communautaire. Les expériences de AIDES et du Kiosque montrent une utilisation par des populations très exposées, mais aussi une attraction pour des personnes à risque moins souvent testées [36,37]. Le groupe d'experts considère que le développement de ces stratégies est très intéressant et souhaite, si des tests à résultat rapide combinés VIH-hépatites sont mis au point, que ceux-ci puissent contribuer à élargir l'offre de dépistage délocalisé.

Il existe d'autres formes d'utilisation :

- par les CDAG lors de campagnes de dépistage délocalisé, mais aussi au sein même de certains centres (situations d'urgence et offre complémentaire). Du fait des moindres sensibilité et spécificité de ces tests, il convient que ces structures dédiées favorisent le dépistage classique. S'ils pratiquent des TROD, ces actes visent à être complémentaires et ne doivent pas induire une diminution significative de la pratique des tests les plus fiables. Au moins une étude montre notamment que lorsqu'un, ou plusieurs dépistages classiques sont simultanés au TROD, de nombreux usagers ne reviennent pas chercher l'ensemble de leurs résultats ; près de 23 % dans l'étude réalisée à l'hôpital Saint-Antoine – et des témoignages de responsables de certaines unités consultés font état de résultats de dépistages d'autres IST non rendus [38];
- aux urgences du fait de la rapidité des résultats et de sa bonne accessibilité;
- par les médecins généralistes : le développement des TROD en cabinet de médecine générale fait partie du plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010/2014 (action T18). Très peu d'expérimentations concluantes ont été menées en pratique de ville. Il semble que l'encouragement par une rémunération spécifique, le financement de l'achat du dispositif utilisé et du temps passé à sa mise en œuvre, soit un élément positif comme cela a été montré en Guyane.

Les autotests de dépistage

Il s'agit de tests de dépistage à résultat rapide. La seule différence est que le prélèvement et l'analyse du test sont effectués directement par l'intéressé et non par une tierce personne. À ce jour en Europe, aucun autotest de l'infection à VIH ne dispose d'une autorisation au titre de la réglementation sur les dispositifs médicaux, bien que plusieurs portent déjà le marquage «CE», y compris le test américain OraQuick® qui peut être réalisé sur la salive. Aux États-Unis, un autotest salivaire de l'infection à VIH, l'OraQuick In-Home HIV Test ou OraQuick®, a été autorisé le 3 juillet 2012 par la Food and Drug Administration. La spécificité de cet autotest, c'est-à-dire sa capacité de donner un résultat négatif lorsque l'infection n'est pas présente, a été établie à 99,8 % et peut être jugée très satisfaisante. Sa sensibilité, c'est-à-dire sa capacité de donner un résultat positif lorsque l'infection est présente, a été établie à 92,9 %. Une étude pratiquée à l'hôpital Saint-Louis, publiée en 2010, rapporte par ailleurs une sensibilité moindre de la détection salivaire des anticorps anti-VIH par le test OraQuick Advance rapid HIV1/2® en comparaison avec la recherche par prélèvement de sang total au doigt [39]. Dans ce contexte, le directeur général de la santé a saisi

le CNS et le Comité consultatif national d'éthique (CCNE). Après avoir pris en considération les caractéristiques et performances des nouveaux tests, la place des nouveaux tests dans l'offre de dépistage, le rapport bénéfices-risques au niveau individuel et collectif, le CNS s'est prononcé en faveur de la mise à disposition des autotests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH [40]. Il recommande que les autotests rapides de dépistage constituent un dispositif additionnel et complémentaire de l'offre existante de dépistage de l'infection à VIH. Le CNS recommande également leur vente libre dans les pharmacies, les parapharmacies et sur Internet, ainsi que leur distribution aux populations fortement exposées au risque de transmission du VIH. Enfin, il recommande un accompagnement de l'usage dans le cadre d'une promotion générale du dépistage, de ses enjeux et de son offre. Le CCNE, quant à lui, est plus prudent et attire l'attention sur les fortes exigences éthiques qui impliquent que des précautions soient prises par les autorités sanitaires dans de nombreux domaines : information, accompagnement, protection juridique, accessibilité limitée aux pharmacies, mise à disposition gratuite et évaluation [41].

Il convient de souligner que l'argumentaire développé aux États-Unis pour autoriser la mise en vente libre de l'autotest Oraquick ne tient pas compte du prix, qui s'élève à environ 40 \$US à la charge du consommateur. Or le prix peut être une barrière à l'accès. Le bénéfice à attendre de cette opportunité supplémentaire de dépistage pourrait être réduit si les populations les plus à risque n'y accèdent pas, précisément parce que leur situation économique ne le leur permet pas. Cet enjeu du prix amène à s'interroger sur une prise en charge financière de ces tests par les pouvoirs publics pour certaines populations, si le rapport coût-bénéfice se montrait favorable par rapport à d'autres mesures de santé publique.

En avril 2013, la ministre de la Santé a saisi l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) « pour avis sur l'accompagnement des utilisateurs, ainsi que la HAS pour savoir comment ces autotests pourraient s'intégrer dans la stratégie globale de prévention et de dépistage du VIH ». Il faut rappeler que les autotests ne sont pas, mi-2013, disponibles en France.

Le groupe d'experts est favorable à la mise sur le marché d'autotests susceptibles de compléter l'offre de dépistage.

Le groupe d'experts recommande par conséquent :

- un bon encadrement de leur diffusion, avec notamment une information de qualité pour leur bonne utilisation. Le groupe d'experts attire l'attention sur :
 - l'importance du respect des conditions techniques de réalisation (prélèvement salivaire ou de sang au doigt selon le dispositif utilisé) pour ne pas perdre en sensibilité et spécificité ;
 - le besoin d'accompagnement et d'information (ligne d'information et de soutien téléphonique...);
 - les réponses des agences sanitaires (HAS et ANSM) à la saisine de la ministre sont attendues dans des délais corrects, inférieurs à 6 mois ;
 - la population à toucher : les personnes qui n'utilisent pas les méthodes de dépistage classiques ou qui ne se font pas dépister. Si l'autotest était seulement utilisé par les personnes qui utilisent les méthodes de dépistage classiques, compte tenu de la moindre sensibilité de l'autotest par rapport à un test de dépistage classique, la conséquence pourrait être négative avec diminution du nombre de nouveaux diagnostics VIH et, en corolaire, une augmentation de la transmission du VIH ;
 - la nécessaire mobilisation des structures dédiées, publiques (CDAG/CIDIST) et associatives, pour contribuer à une diffusion appropriée d'autotests gratuits aux populations les plus à risques (en plus du dépistage classique et en complément des circuits classiques de vente des autotests) ;
 - le besoin de financement d'un programme de recherche sur les usages des autotests en France.
- enfin, un rapprochement entre le ministère de la Santé et les industriels pour préparer au mieux leur arrivée sur le marché français.

Points forts

- La taille de la population non diagnostiquée, en France, est estimée à 30 000 personnes : un tiers d'hétérosexuels, un tiers d'HSH, un tiers d'immigrés principalement d'Afrique subsaharienne.
- Les personnes dont l'infection par le VIH n'est pas diagnostiquée seraient à l'origine de 60 % des nouvelles contaminations.
- Le dépistage de l'infection à VIH a :
 - un intérêt individuel indiscutable : l'amélioration de la santé et de l'espérance de vie ;
 - un intérêt collectif avec un impact probable sur la dynamique de l'épidémie car le traitement antirétroviral réduit nettement le risque de transmission au niveau individuel.
- L'incitation et la facilitation du dépistage volontaire restent l'axe principal de la stratégie du dépistage.
- Le dépistage ciblé par population et circonstances a l'objectif de dépister plus de personnes et plus précocement.
- La stratégie de dépistage de l'ensemble de la population devrait être réajustée en demandant aux médecins généralistes et spécialistes quel que soit leur mode d'exercice d'accentuer leur attention :
 - sur les situations cliniques et biologiques classiques devant amener au dépistage ;
 - de saisir les opportunités d'un dépistage large chez des personnes sans test récent ou dans des situations à risques.
- Ces trois stratégies de dépistage sont éminemment complémentaires.
- Les TROD ont une place dans l'offre de dépistage notamment communautaire.

Le groupe d'experts recommande :

- de mettre en œuvre de façon plus volontariste des stratégies de dépistage ciblé et leur évaluation auprès des populations les plus touchées : HSH, migrants d'Afrique subsaharienne et dans toutes les situations d'appel. Dans les situations pouvant évoquer une contamination par le VHB ou le VHC, il convient d'associer au dépistage du VIH le dépistage des hépatites ;
- de réajuster le dépistage généralisé trop difficile à mettre en place, vers un dépistage large proposé par les médecins généralistes et spécialistes, quel que soit leur mode d'exercice, lors d'un recours aux soins de personnes sans test récent ;
- en Guyane, de mener un programme de dépistage généralisé utilisant tous les outils et stratégies disponibles qui doit permettre d'atteindre toutes les populations, notamment les immigrés des centres urbains et les habitants des territoires isolés ;
- de mobiliser les professionnels de santé autour de ces stratégies et celles des associations pour aller au plus près des populations qui ne se font pas dépister ;
- de préparer l'arrivée sur le marché des autotests et d'évaluer leur utilisation et leur impact sur le dépistage ;
- de fusionner les CDAG et les CIDDIST avec une redéfinition de leurs missions et le basculement vers un dispositif nominatif tout en préservant une option explicite d'anonymat pour la démarche de dépistage du VIH ;
- de renouveler le programme de recherches interventionnelles permettant d'évaluer de nouvelles approches susceptibles d'améliorer l'efficacité du conseil préventif associé au dépistage, d'atteindre les individus qui sont à l'écart du dépistage, de réduire le délai entre la contamination et le diagnostic et d'améliorer toutes les étapes de la cascade dépistage-traitement-contrôle de la répllication virale.

RÉFÉRENCES

1. Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé [Internet]. 2011 [cité 14 mai 2013]; Disponible sur : <http://89.185.56.4/Barometres/BaroCancer2010/pdf/prevention-EPS-ETP.pdf>
2. Cazein F, Le Strat Y, Le Vu S et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2011. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012; 46-47 : 529-33.
3. Supervie V. Délai entre infection et diagnostic et épidémie cachée du VIH en France. Séminaire ANRS, Paris, 25-26 avril 2013. Disponible sur : <http://www.anrs.fr/layout/set/print/content/download/4817/26893/file/V%20SUPERVIE.pdf>
4. Ndawinz JDA, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data : results for France. *AIDS.* sept 2011; 25(15) : 1905-13.
5. Cazein F, Barin F, Le Strat Y et al. Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France : evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1 août 2012; 60(4) : e114-117.
6. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2010; 10(10) : 682-687.
7. Velter A, Barin F, Bouyssou A et al. HIV Prevalence and Sexual Risk Behaviors Associated with Awareness of HIV Status Among Men Who Have Sex with Men in Paris, France. *AIDS Behav.* 12 sept 2012;
8. Le Vu S, Velter A, Meyer L et al. Biomarker-Based HIV Incidence in a Community Sample of Men Who Have Sex with Men in Paris, France. *PLoS ONE.* Janv. 2012; 7(6).
9. Dossier de presse : données épidémiologiques sur l'infection à VIH et les IST. 1^{er} décembre 2011 [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2011. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Dossiers-de-presse/Dossier-de-presse-donnees-epidemiologiques-sur-l-infection-a-VIH-et-les-IST.-1er-decembre-2011>
10. Données épidémiologiques sur l'infection à VIH et les IST [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2012 déc. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Donnees/Donnees-epidemiologiques-sur-l-infection-a-VIH-et-les-IST>
11. Champenois K, Cousien A, Cuzin L et al. Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2 mai 2013; 13(1) : 200.
12. Dépistage du VIH en 2011 [Internet]. Paris; 2012. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/PDF/DEPISTAGE_VIH_2011.pdf
13. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2013; accepted.
14. Roussillon C, Hénard S, Hardel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012; 46-47 : 541-45.
15. Supervie V. Charge virale communautaire : de l'idée à la réalisation. *Transcriptases.* 2012 ; (147).
16. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS.* 26 juin 2006 ; 20(10) : 1447-1450.
17. Pao D, Fisher M, Hué S et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS.* 3 janv. 2005; 19(1) : 85-90.
18. Brenner BG, Roger M, Moisi DD et al. Transmission networks of drug resistance acquired in primary/early stage HIV infection. *AIDS.* 30 nov 2008 ; 22(18) : 2509-2515.
19. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N. Engl. J. Med.* 30 mars 2000 ; 342(13) : 921-929.
20. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 11 août 2011 ; 365(6) : 493-505.
21. Smith MK, Powers KA, Muessig KE et al. HIV Treatment as Prevention : The Utility and Limitations of Ecological Observation. *PLoS Med.* 10 juill. 2012 ; 9(7) : e1001260.
22. Dodd PJ, Garnett GP, Hallett TB. Examining the promise of HIV elimination by « test and treat » in hyperendemic settings. *AIDS.* 13 mars 2010 ; 24(5) : 729-735.
23. Muessig KE, Smith MK, Powers KA et al. Does ART prevent HIV transmission among MSM ? *AIDS.* 28 nov. 2012; 26(18) : 2267-2273.
24. Dépistage de l'infection par le VIH en France – Stratégies et dispositif de dépistage : Argumentaire. Saint-Denis : Haute Autorité de santé; 2009 p. 1-235.
25. Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par la VIH en France. Paris : Conseil national du Sida; 2006 nov.

26. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C et al. Routine HIV screening in France : clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS ONE*. 2010 ; 5(10) : e13132.
27. D' Almeida KW, Kierzek G, De Truchis P et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch. Intern. Med.* 9 janv. 2012 ; 172(1) : 12-20.
28. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O et al. Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area : results from the ANRS URDEP study. *PLoS ONE*. 2012 ; 7(10) : e46437.
29. Guthmann J-P, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles [Internet]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012 p. 98. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France>
30. Bottero J, Boyd A, Gozlan J et al. Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J. Hepatol.* mars 2013 ; 58(3) : 473-478.
31. Ghosn J, Pierre-François S, Thibault V et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med.* juill 2004 ; 5(4) : 303-306.
32. Browne R, Asboe D, Gillece Y et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men ; is sexual transmission feeding the increase ? *Sex Transm Infect.* août 2004 ; 80(4) : 326-327.
33. Götz HM, Van Doornum G, Niesters HG et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men-results from contact tracing and public health implications. *AIDS.* 10 juin 2005 ; 19(9) : 969-974.
34. Jourdain Menninger D, Lecoq G. Évaluation de la mise en œuvre de la recentralisation de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles (IST). Paris : Inspection générale des affaires sociales ; 2010 p. 80. Report No. : RAPPORT N°RM2010-124P.
35. Note valant avis sur les conditions de la fusion des centres de dépistage et de diagnostic du VIH et des infections sexuellement transmissibles [Internet]. Paris : Conseil national du Sida ; 2012. Disponible sur : http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2012-09-13_avi_fr_depistage.pdf
36. Champenois K, Le Gall J-M, Jacquemin C et al. ANRS-COM' TEST : description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open.* 2012 ; 2(2) : e000693.
37. Lorente N, Préau M, Vernay-Vaisse C et al. Expanding Access to Non-Medicalized Community-Based Rapid Testing to Men Who Have Sex with Men : An Urgent HIV Prevention Intervention (The ANRS-DRAG Study). *PLoS ONE*. 2013 ; 8(4) : e61225.
38. Picard O, Valin N, Fonquernie L et al. Tests rapides d'orientation et de diagnostic de l'infection par le VIH en CDAG : expérience pilote en France (janvier 2010-janvier 2011). *Bull Epidemiol Hebd.* 2011 ; 42 : 438-41.
39. Pavie J, Rachline A, Loze B et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood : a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS ONE*. 2010 ; 5(7) : e11581.
40. Avis sur les autotests de dépistage de l'infection à VIH [Internet]. Paris : Conseil national du Sida ; 2013. Disponible sur : http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2012-20-12_avi_fr_depistage.pdf
41. Les problèmes éthiques posés par la commercialisation d'autotests de dépistage de l'infection VIH [Internet]. Paris : Comité consultatif national d'éthique ; 2013. Report No. : Avis N°119. Disponible sur : http://www.ccne-ethique.fr/upload/avis_119.pdf

3

Prévention

La prévention doit aujourd'hui être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral. En effet, les antirétroviraux contribuent à réduire le risque de transmission du VIH. L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Elle est évitée dans plus de 99 % des cas lorsque la femme enceinte bénéficie d'un dépistage et d'un traitement antirétroviral efficace. Il existe d'autres utilisations préventives des antirétroviraux, le traitement postexposition utilisé depuis plusieurs années, le traitement des PVVIH qui contribue à une moindre transmission du VIH et est souvent désigné par l'acronyme anglais *TasP* (Treatment as Prevention) et une prophylaxie préexposition qualifiée de *PrEP* envisagée depuis 2012.

En 2013, quels sont les méthodes, les enjeux de la prévention et quelles peuvent être les recommandations ?

Ce chapitre aborde essentiellement la question du VIH, mais cette prévention ne peut être dissociée de la prévention des IST et des hépatites B et C (cf. encadré).

Les outils de la prévention

Les méthodes visant à modifier les comportements

Les stratégies comportementales visent à inciter les individus à modifier leur comportement afin de limiter, autant que faire se peut, les conditions qui les exposent à un risque de transmission. Les techniques et moyens de prévention sont connus (préservatifs, dépistage, etc.) mais leur utilisation dépend des conditions de vie des personnes et de la possibilité d'en parler entre partenaires. Dans les années 1980, la réduction du nombre de partenaires a été observée chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec les hommes (HSH), en Europe et aux États-Unis, à la suite d'une forte mobilisation communautaire pour faire face au VIH et promouvoir le «*safer sex*». Bien que la promotion de l'usage du préservatif masculin ou féminin ait représenté le socle des stratégies de communication en France et que leur usage ait fortement augmenté, cet usage reste insuffisant dans les groupes où la prévalence du VIH est élevée (HSH, migrants).

La promotion du préservatif

L'efficacité du préservatif pour prévenir la transmission du VIH, quasi parfaite en théorie, apparaît soumise aux conditions de son utilisation. Les études menées sur des cohortes d'utilisateurs montrent que même dans les groupes d'utilisateurs les plus rigoureux, alléguant un usage absolument systématique du préservatif pour toute pratique de pénétration, des transmissions sont constatées. Dans la vie réelle, le préservatif systématiquement et correctement utilisé réduit le risque de transmission du VIH, selon les études, de 80 à 95 % par rapport à l'absence de protection [1, 2]. Les limites de la prévention par le préservatif sont connues : usage non systématique, mésusage, rupture, glissement. Il est ainsi observé, notamment dans la communauté HSH, une baisse continue de l'utilisation du préservatif [3].

Les essais de prévention sur l'efficacité des antirétroviraux (ARV) utilisant des groupes contrôles, qui bénéficient de messages préventifs appuyés et promouvant l'usage du préservatif, montrent les limites d'une approche préventive reposant uniquement sur son utilisation.

Malgré ces limites, le préservatif reste l'outil de référence. C'est la seule technique qui permet, pourvu que le préservatif soit resté en place du début à la fin du rapport, sans glissement ni déchirure, d'allier la prévention de la transmission du VIH et d'autres IST, à celle du risque de grossesse non désirée. L'apprentissage de son usage est essentiel (savoir l'acheter, le proposer, le négocier avec son partenaire, l'utiliser).

Il doit donc continuer à être promu, accompagné de programmes d'éducation pour optimiser son efficacité, d'autant plus qu'il est à la fois une méthode de contraception et une protection contre les IST, dont certaines sont en recrudescence depuis le début des années 2000.

La réduction des risques chez les usagers de drogues intraveineuses (UDI)

En matière de réduction des risques dans l'usage de drogues intraveineuses, des succès indiscutables ont été obtenus auprès des usagers qui ont adopté très rapidement l'usage de matériel stérile, dès lors qu'il a été rendu disponible, et qui se sont engagés massivement dans les traitements de substitution [4]. Il convient de continuer à promouvoir ces méthodes, y compris dans les lieux de privation de liberté, en prenant en compte les risques de transmission des hépatites. Afin de compléter le dispositif, l'implantation de salles de consommation doit être envisagée dans les sites où vivent les publics les plus désaffiliés [4].

Une attention toute particulière doit être portée à la prévention de la transmission des hépatites B, C et A

Les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) partagent les modes de transmission du VIH, notamment la possibilité de transmission par voie sexuelle. Pour le VHC, ce mode de transmission a pris une importance croissante ces dernières années, essentiellement chez les homosexuels masculins ayant des pratiques sexuelles à haut risque, pouvant être associées à l'injection de drogues de synthèse psycho-actives (SLAM). Si les virus des hépatites B et C, peuvent seuls induire des pathologies à morbidité et mortalité élevées, les co-infections VIH-VHB, VIH-VHC et triples rendent le suivi et les traitements encore plus complexes, et assombrissent le pronostic global. La prévention de ces infections est donc d'une importance majeure, qu'on soit séronégatif ou séropositif pour le VIH.

S'agissant de l'hépatite B, la vaccination est un élément essentiel de la prévention (cf. calendrier vaccinal 2013 ¹). Les préservatifs sont efficaces, mais insuffisants s'ils ne sont pas utilisés pour toutes les pénétrations y compris les rapports buccogénitaux. Le vaccin contre le VHB est recommandé chez les PVVIH, en vaccinant idéalement lorsque la charge virale VIH est indétectable, et si possible lorsque le nombre de CD4 est supérieur à 200 lymphocytes CD4/mm³. Les schémas renforcés (double dose) sont recommandés. Il convient de s'assurer de l'efficacité de la vaccination par le titrage des anticorps anti-HBs. Un contrôle régulier de ce titre doit être ensuite réalisé (annuel s'il est proche du seuil protecteur). Une injection de rappel pourra être proposée si leur dosage passe sous ce seuil de protection.

S'agissant de l'hépatite C, faute de vaccin préventif, la prévention repose sur le fait d'éviter tout accident d'exposition au sang d'une personne porteuse chronique du VHC (rapport pendant les règles, pénétration anale non protégée, piercing, et usage de drogue intraveineuse). Du VHC a été retrouvé dans le liquide séminal et le sperme par plusieurs équipes [5-13]. Il est donc recommandé aux PVVIH d'utiliser des préservatifs entre elles lors de pénétrations anales avec un partenaire stable infecté chronique par le VHC ou de statut VHC inconnu.

1. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 du ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, avril 2013 : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante_.pdf

S'agissant de l'hépatite A, transmise par voie orale notamment lors de voyages dans des pays où le niveau d'hygiène est précaire, sa prévention efficace repose principalement sur la vaccination pour les voyageurs. Bien qu'il ne s'agisse pas précisément d'une IST, des cas de transmission sexuelle et des micro-épidémies ont été décrits chez les HSH. C'est pourquoi la vaccination des HSH est recommandée en France depuis plusieurs années (cf. calendrier vaccinal 2013). Elle l'est encore davantage chez les HSH séropositifs pour le VIH, surtout co-infectés VIH-VHB ou VIH-VHC ou triple. Ce vaccin est remboursé à 65 % par la sécurité sociale sur prescription médicale, uniquement chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

La prise en compte du statut sérologique des partenaires

Depuis longtemps, malgré un message de protection universelle, le statut sérologique a été utilisé pour limiter l'usage du préservatif. Cet intérêt de pouvoir prendre en compte le statut des partenaires pour adapter les pratiques sexuelles à cette situation plaide très fortement en faveur de l'incitation au dépistage du VIH, mais aussi du virus de l'hépatite B pour ceux qui ne sont pas vaccinés ; la question se pose donc aussi pour les PVVIH et qui souhaitent éviter une co-infection.

L'observation des comportements, notamment dans les populations les plus exposées, conduit à rechercher une amélioration de l'ajustement selon le statut sérologique des partenaires. Ceci reste difficile. Le recours à la connaissance réciproque du statut sérologique du partenaire est plus adapté à une relation durable qu'à des relations occasionnelles, en particulier dans les populations à haute prévalence. Il n'en reste pas moins que la promotion du test et l'incitation à exprimer explicitement son statut sérologique pour permettre une adaptation des pratiques sont à promouvoir.

En termes stratégiques, il convient de retenir les points suivants :

- le préservatif reste la méthode de référence de prévention des IST dont l'infection par le VIH ;
- l'éducation à la sexualité qui couvre l'ensemble des enjeux de la santé sexuelle et reproductive est cruciale chez les jeunes commençant leur vie sexuelle ;
- les messages préventifs doivent être simples et tenir compte des connaissances, attitudes et comportements observés et s'appuyer sur des normes sociales préventives claires et partagées par l'ensemble de la population, avec des formes et des contenus adaptés ;
- la communication sur les options préventives, leurs avantages et leurs limites, doit être claire et diversifiée afin de permettre à tout un chacun d'exercer son choix en fonction des situations dans lesquelles il est placé ;
- l'adoption d'un comportement préventif doit être obtenue chez la majorité des personnes exposées et ces modifications doivent s'inscrire dans la durée. Cela nécessite un soutien politique déterminé, relayé par les différentes institutions publiques et privées ;
- l'engagement des personnes les plus concernées, patients ou associations communautaires, est essentiel autant pour la conception que pour la production et la transmission des messages.

Le dépistage

En France, un peu moins de 30 000 personnes ne savent pas qu'elles sont porteuses du VIH et sont susceptibles de le transmettre. On estime que plus de 60 % des transmissions sexuelles du VIH sont le fait de personnes qui ne connaissent pas leur statut sérologique [14]. Connaître son statut sérologique doit représenter une responsabilité nouvelle au même titre que de se protéger et protéger autrui (cf. chapitre « Dépistage »).

Cette simple connaissance reste cependant insuffisante s'il existe des obstacles à la communiquer à ses partenaires. Ces obstacles restent majoritaires dans la société en général, y compris dans les communautés où la prévalence de la maladie est très élevée telles que les HSH, les migrants ou les personnes originaires des départements français

d'Amérique (DFA). Dans cette optique, aborder les difficultés rencontrées par les personnes à dire leur séropositivité à leurs partenaires est susceptible de les aider. Les professionnels de santé, ainsi que les associations de lutte contre le Sida, ou les associations communautaires en contact avec des PVVIH, doivent les aider à acquérir les capacités à dévoiler leur sérologie en fonction des contextes.

La circoncision

La circoncision, chez les hommes hétérosexuels, a été démontrée comme une stratégie permettant une réduction du risque d'acquisition du VIH de 60 %. Elle n'a pas d'efficacité dans les relations sexuelles entre hommes [15,16]. En France, elle est donc peu susceptible d'avoir une efficacité sur le cours de l'épidémie. Il est cependant nécessaire, en particulier pour les personnes appartenant à des communautés qui pratiquent la circoncision, d'apporter une information exacte sur l'efficacité et surtout les limites de la circoncision. Ce d'autant que les immigrants africains vivant avec le VIH en France sont majoritairement originaires de pays dans lesquels la circoncision dépasse 80 % (Afrique de l'Ouest) ou atteint 90 % en République démocratique du Congo et au Congo Brazzaville ¹.

Les moyens de prévention à base d'antirétroviraux

Le traitement antirétroviral est utilisé depuis des années dans la prévention de la transmission mère-enfant (*cf.* chapitre «Grossesse») et dans la prévention de la transmission suite à une exposition sanguine ou à un autre liquide biologique (*cf.* chapitre «AES»). De nombreuses études montrent que le traitement antirétroviral efficace (*i. e.* permettant de rendre la charge virale indétectable) des PVVIH réduit nettement le risque de transmission du VIH à leur(s) partenaire(s) (*cf.* encadré ci-après). Les réductions de transmission chez les patients sous ARV avec une charge virale contrôlée de manière stable en comparaison avec ceux qui n'étaient pas traités sont supérieures à 90 %. Le traitement des PVVIH peut donc être considéré comme une méthode de prévention. Enfin, son utilisation en prophylaxie préexposition a montré une efficacité partielle fortement liée à l'observance, ce qui ouvre de nouveaux champs d'application.

Le traitement postexposition

Le traitement postexposition est indiqué pour réduire le risque d'infection par le VIH après un risque élevé. Il s'agit notamment d'une pénétration non protégée avec une PVVIH ou d'une pénétration non protégée avec une personne de statut VIH inconnu, mais à haut risque. La première prise d'antirétroviraux doit avoir lieu au plus vite, si possible dans les 4 h et dans les 48 h au plus après du risque, le traitement étant poursuivi quatre semaines (*cf.* chapitre «AES») [17].

Il est également important de débiter simultanément une vaccination contre le virus de l'hépatite B si l'utilisateur n'est pas déjà protégé et si la personne source est à risque, voire atteinte d'une hépatite B chronique.

Pour faciliter l'accès au traitement postexposition, il est souhaitable :

- de renforcer sa promotion auprès des populations fortement exposées au risque de transmission ;
- d'offrir la possibilité de prescription aux médecins des CDAG et CIDDIST où la proportion de populations exposées aux risques de transmission est élevée. Ces structures, y compris situées en dehors de l'hôpital, devraient pouvoir assurer la délivrance et le suivi des prescriptions.

1. [http://www.malecircumcision.org/media/documents/MC_Global_Trends_Determinants.pdf]

Le traitement des personnes atteintes (TasP)

Le traitement sert d'abord l'intérêt des PVVIH. De surcroît, il offre une possibilité préventive en réduisant le risque de transmission. Du point de vue de la prévention, le traitement des personnes atteintes doit être considéré sur deux plans, collectif et individuel, qui sont à distinguer et qui posent des questions différentes.

Les principales études établissant l'efficacité d'un traitement antirétroviral dans la réduction de la transmission du VIH

La corrélation entre le niveau de virémie plasmatique et le risque de transmission est établie [18] : il a été montré que chaque fois que la charge virale est multipliée par 10, le risque de transmission est multiplié par 2 à 3 [18-20].

Huit études observationnelles ont étudié l'efficacité d'un traitement antirétroviral dans la réduction de la transmission du VIH au sein de couples hétérosexuels sérodifférents [21, 22]. L'efficacité du traitement antirétroviral variait de 80 à 92 % dans les études (4 sur 8) où la charge virale du partenaire sous traitement était régulièrement mesurée.

L'efficacité préventive du traitement antirétroviral a récemment été confirmée par les résultats de l'essai HPTN 052 [19] qui a conclu que le traitement précoce réduisait le risque relatif de transmission du VIH de 96 % (IC : 73-99). Ces résultats ont été si concluants que l'essai a été arrêté près de 4 ans avant les délais prévus.

Deux méta-analyses [23, 24], utilisant les données issues de l'essai HPTN 052 et des études de cohortes observationnelles, ont récemment été réalisées afin d'estimer le taux de transmission sous traitement ARV chez les couples hétérosexuels sérodifférents. Une méta-analyse [24] de l'essai HPTN 052 et de huit cohortes a montré que le taux de transmission sous ARV était de 0,2/100 personnes-années (IC à 95 % : 0,07-0,7). Une autre méta-analyse [23] de l'essai HPTN 052 et de deux études de cohorte a montré que le taux de transmission sous ARV était de 0/100 personnes-années (IC à 95 % : 0-0,05) ; la seconde méta-analyse n'a considéré que les études de cohorte où la charge virale était mesurée.

Si ces deux méta-analyses confirment que le risque de transmission du VIH sous ARV est faible, elles ne renseignent pas sur l'indicateur le plus pertinent lorsqu'il s'agit de communiquer sur le risque de transmission sous ARV : la probabilité de transmission du VIH par acte sexuel non protégé lorsque le partenaire séropositif est sous ARV. En effet, le taux de transmission du VIH estimé dans ces méta-analyses décrit le nombre de nouveaux cas de transmission du VIH générés par 100 PVVIH après un an de suivi. Il s'agit donc d'une mesure épidémiologique agrégée, qui dépend non seulement de la probabilité de transmission du VIH sous ARV par acte sexuel non protégé, mais également de l'activité sexuelle des couples sérodifférents participant à ces études et des méthodes de prévention utilisée par ces couples, telles que le préservatif. Or, la fréquence des rapports sexuels et la fréquence d'utilisation des préservatifs sont des caractéristiques comportementales qui sont très variables d'un couple à l'autre. Les couples sérodifférents participant aux études cliniques évaluant l'impact des ARV sur le risque de transmission ont généralement rapporté une fréquence d'utilisation du préservatif très élevée : par exemple, 96 % des actes sexuels étaient protégés par un préservatif dans l'étude observationnelle menée par Donnell et al. [20] et 96 % des couples déclaraient utiliser le préservatif à chaque rapport sexuel dans l'essai HPTN 052 [19]. Par conséquent, seule une faible fraction des rapports sexuels survenus au cours de ces études était non protégée par un préservatif. De plus, la fréquence d'utilisation du préservatif dans ces études cliniques pourrait ne pas être représentative de celle de la population générale. D'autres recherches sont donc nécessaires afin d'évaluer la probabilité de transmission du VIH par acte sexuel non protégé lorsque le partenaire séropositif est sous ARV, non seulement chez les couples sérodifférents hétérosexuels, mais également chez les couples sérodifférents homosexuels.

Du point de vue collectif, l'impact du *TasP* sur la dynamique de l'épidémie a été étudié *via* des études écologiques dans différents contextes et des travaux de modélisation dans les pays d'épidémie généralisée [21, 22, 25].

Des études écologiques ont mis en évidence une forte corrélation, dans des populations données, telles qu'à San Francisco et au Canada, entre le nombre de PVVIH sous traitement et une baisse du nombre de nouveaux diagnostics d'infection par le VIH [26-28]. Néanmoins, dans d'autres populations, telles qu'en France et en Australie, l'augmentation du nombre de PVVIH sous traitement ne s'est pas accompagnée d'une diminution concomitante du nombre de nouvelles infections par le VIH [29-31]. Ces résultats opposés peuvent s'expliquer par le fait que la transmission du VIH ne dépend pas seulement du nombre de PVVIH sous traitement, mais de la proportion que représentent les PVVIH sous traitement par rapport au nombre total de personnes infectées, et aussi du niveau d'exposition des personnes séronégatives aux PVVIH sous traitement; ces deux derniers paramètres étant inconnus dans les enquêtes écologiques [26-28].

Les résultats de différents travaux de modélisation font apparaître que, pour obtenir un impact sur la dynamique de l'épidémie, les variables essentielles sont l'aptitude des systèmes de santé :

- à dépister précocement les personnes infectées;
- à accompagner et à maintenir dans le système de soins les PVVIH;
- à traiter de façon précoce et efficace les PVVIH, en impliquant une bonne adhésion des patients à leur traitement, afin d'atteindre un pourcentage élevé de personnes avec une charge virale contrôlée parmi les PVVIH.

En France, nous observons que même si plus de 50 % des PVVIH reçoivent des ARV et ont une charge virale contrôlée, cela ne permet pas d'endiguer la progression de l'épidémie du VIH [32]. Cela est vrai en particulier chez les HSH, où l'incidence de l'infection par le VIH est à un niveau de 1 % depuis 2003 [30, 31], alors qu'en 2010, on estimait que 56 % de tous les HSH porteurs du VIH (y compris ceux qui ne connaissaient pas leur infection) étaient traités et avaient une charge virale contrôlée. Ainsi, il faudra atteindre des niveaux de couverture en ARV considérablement plus élevées afin que le *TasP* puisse contrôler significativement et durablement l'épidémie. Pour cela, il faut non seulement dépister les 20 % de personnes infectées par le VIH qui ignorent leur séropositivité mais également réduire le délai entre l'infection et le diagnostic du VIH. En effet, ce délai reste long [31] : 37 mois en moyenne chez les HSH, 41 mois chez les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger, 45 mois chez les UDI, 50 mois chez les femmes hétérosexuelles françaises et 53 mois chez les hommes hétérosexuels (français et étrangers).

En dehors du dépistage, les marges de manœuvre permettant d'augmenter l'effet préventif du traitement à l'échelle populationnelle se situent au niveau de l'entrée dans le soin, de l'initiation du traitement et de l'observance de celui-ci; et c'est donc dans ces domaines qu'il faut aussi faire porter l'effort.

Du point de vue individuel, la réduction du risque de transmission est très élevée au sein des couples hétérosexuels, mais chez les HSH, elle n'est pas démontrée même si elle est probable [33]. Les messages de prévention restent à construire d'autant plus qu'il est observé, en dehors des essais contrôlés, une baisse de la prévention par le préservatif au cours du temps [3, 34]. L'inclusion du traitement, comme un outil parmi d'autres des politiques de prévention, est donc justifiée.

Avant même les recommandations de traitement de tout PVVIH il était recommandé d'accéder à la demande des personnes vivant avec le VIH qui souhaiteraient bénéficier d'un traitement dans le seul but de réduire le risque de transmission à leurs partenaires, même si les paramètres cliniques et biologiques ne représentaient pas une indication de traitement.

S'agissant des PVVIH qui s'interrogent sur les moyens préventifs, il apparaît nécessaire que les cliniciens et acteurs de prévention soient à leur écoute et répondent à leurs questions en témoignant des résultats des essais, en soulignant les incertitudes et en recommandant l'utilisation de la palette de moyens préventifs : les méthodes de prévention ne sont pas exclusives les unes des autres mais complémentaires. Les personnes séropositives doivent être informées et accompagnées sur le fait que :

- le préservatif reste l’outil de base dans toutes les relations avec des nouveaux partenaires et dans un couple constitué, ce d’autant qu’il est également efficace pour la prévention des IST et des grossesses ;
- une charge virale indétectable (au seuil de détectabilité de 50 copies des techniques actuellement utilisées en routine) assortie d’une observance parfaite du traitement réduit nettement le risque de transmission du VIH, mais que ceci n’est pas à ce jour démontré chez les HSH. Si la charge virale dans les compartiments sexuels est très fortement corrélée à la charge virale mesurée dans le plasma, elle peut varier en restant à des niveaux faibles selon des facteurs divers (observance, IST, inflammation). Toute remontée de la charge virale doit amener à informer sur le risque de transmission et donc sur l’utilisation systématique du préservatif s’il a été interrompu ;
- le traitement ne protège pas des infections sexuellement transmissibles, ni d’une infection par le VHC dont la guérison est incertaine, le traitement complexe et très contraignant.

S’agissant des personnes séronégatives ayant pour partenaires sexuels des PVVIH, le *TasP* représente pour elles une diminution du risque d’acquisition du VIH, mais comme les PVVIH, elles doivent être informées de l’efficacité du traitement et de ses limites en soulignant les incertitudes et en recommandant l’utilisation simultanée des autres moyens préventifs. La responsabilité de la prévention de la transmission du VIH ne peut reposer sur les seules PVVIH ; cela doit forcément être une responsabilité partagée.

La prophylaxie préexposition (PrEP)

Le principe de la prophylaxie préexposition consiste à proposer à des personnes non infectées par le VIH d’utiliser des traitements antirétroviraux pour se protéger du risque de contracter le VIH. Il repose sur la capacité des traitements antirétroviraux à bloquer les mécanismes infectieux. Ce type de prophylaxie existe déjà pour certaines maladies infectieuses et parasitaires comme la tuberculose ou le paludisme. Sur la base de plusieurs études soulignant l’efficacité d’un traitement oral (*cf.* encadré 2), la *Food and Drug Administration* a donné une extension d’autorisation de mise sur le marché à l’association ténofovir-emtricitabine dans cette indication en juillet 2012.

Les résultats des essais [22] sont présentés dans l’encadré ci-après. Pour les essais menés à terme, l’efficacité de l’association ténofovir-emtricitabine en prise orale quotidienne variait de 44 % à 75 %. Dans l’essai où le ténofovir était administré sous forme de gel vaginal avant et après l’exposition au VIH, l’efficacité était de 39 %. Deux essais menés chez des sujets hétérosexuels, évaluant notamment l’association ténofovir-emtricitabine en prise orale quotidienne, ont été interrompus en raison de l’absence d’efficacité ; le manque d’observance pourrait expliquer cette absence d’efficacité.

Les principaux constats de ces essais, outre leur efficacité incomplète, sont de souligner :

- le rôle crucial de l’observance pour l’efficacité de la *PrEP* ;
- le fait que les personnes éligibles à une *PrEP* sont celles qui sont fortement exposées au risque de transmission par leur vie sexuelle et qui n’arrivent pas à faire usage des moyens de prévention classique ;
- la nécessité avant toute prescription de faire un dépistage de l’infection par le VIH, et des autres IST. Il s’agit d’éviter de prescrire une *PrEP* à des personnes porteuses du VIH mais qui l’ignorent. Un des avantages de la *PrEP* est donc de renforcer le dépistage chez des personnes à haut risque. En effet, 10 à 20 % des personnes ayant souhaité participer aux essais évaluant la *PrEP* ont découvert leur séropositivité lors de la visite de dépistage.

Les principaux essais de PrEP

L'essai «iPrEX» [35] d'utilisation contre placebo d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des HSH séronégatifs à très fort risque d'acquisition du VIH réalisé aux États-Unis, Brésil, Pérou, Équateur, Afrique du Sud et Thaïlande, a montré une réduction globale de l'incidence de 44 % (IC : 15-63). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets déclaraient être observants (70 % de réduction) ou que les dosages d'anti-rétroviraux étaient détectables (92 % (IC : 40-99) de réduction).

L'essai Partners-Prep [36] d'utilisation contre placebo de ténofovir ou d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des personnes hétérosexuelles vivant avec une PVVIH, réalisé au Kenya et en Ouganda, a montré une réduction globale de l'incidence de 67 % (IC : 44-81) à 75 % (IC : 55-81) selon les antirétroviraux utilisés (différence entre les deux bras ARV non significative) et cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (86 % (IC : 57-95) à 90 % (IC : 56-98) de réduction). L'essai a été arrêté en raison des effets favorables réassignant les personnes sous placebo à un des deux bras d'antirétroviraux.

L'essai TDF2 [37] d'utilisation contre placebo d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes et des hommes hétérosexuels séronégatifs réalisé au Botswana, a montré une réduction globale de l'incidence de 62 % (IC : 21-83). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (78 % (IC : 4-94) de réduction).

L'essai Caprisa [38] d'utilisation contre placebo de ténofovir par voie vaginale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé en Afrique du Sud, a montré une réduction globale de l'incidence de 39 % (IC : 6-60). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (54 % (IC : 4-80) de réduction).

L'essai FEM-PrEP [39] d'utilisation contre placebo d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé au Kenya, Afrique du Sud et Tanzanie a été interrompu en raison de l'absence d'efficacité de cette PrEP sur le taux d'incidence.

L'essai Voice [40] d'utilisation contre placebo i) de ténofovir par voie vaginale, ii) de ténofovir par voie orale ou iii) d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé en Ouganda, en Afrique du Sud et au Zimbabwe a été interrompu en raison de l'absence d'efficacité de ces PrEP sur le taux d'incidence.

L'essai Bangkok Tenofovir Study [41] d'utilisation quotidienne du ténofovir par voie orale chez des usagers de drogues injectables en Thaïlande a montré une réduction globale de l'incidence de 49 % (IC : 10-72). Cette réduction, d'autant plus forte que les personnes étaient observantes, était de 74 % (IC : 17-94) quand les participants avaient du ténofovir détectable dans le sang.

D'autres essais, dont un en France (essai ANRS IPERGAY débuté en janvier 2012), évaluent actuellement l'efficacité contre placebo de l'usage d'une PrEP à la demande chez des HSH fortement exposés au risque d'acquisition du VIH. La stratégie à la demande, consistant à prendre la PrEP, non pas en continu, mais avant et après l'exposition au risque VIH, vise à atteindre une meilleure observance et à limiter les effets indésirables.

Le Conseil national du Sida (CNS) [42] et le groupe d'experts chargé d'émettre des recommandations sur la prise en charge de l'infection VIH [43] ont rendu chacun un avis sur l'intérêt potentiel du concept de PrEP en janvier 2012 et février 2012 à la demande de la direction générale de la Santé (DGS). Ils ont pris en considération la nécessité d'une prescription et d'un suivi médicalisé, les besoins de surveillance, les questions de coût, les risques de désinhibition. Les deux avis sont assez complémentaires.

La réflexion du CNS s'inscrit dans une approche prospective du concept de *PrEP*, prenant en compte l'hypothèse de développement de formes variées de *PrEP* et porte l'accent sur les enjeux de son intégration dans la prévention, de son impact sur les comportements, sur le dispositif et sur le discours de prévention.

Compte tenu des données disponibles, le groupe d'experts ne s'est intéressé qu'à l'administration quotidienne de l'association ténofovir-emtricitabine. Le groupe d'experts a émis un certain nombre de recommandations dans son avis du 20 février 2012 pour que la *PrEP* puisse être prescrite aux HSH qui souhaitent recourir à cette stratégie en raison de conduites à risque élevé d'acquisition du VIH, tout en l'encadrant fortement pour qu'elle soit utilisée dans des conditions optimales et pour éviter le développement de résistances aux antirétroviraux.

En 2013, le groupe d'experts considère que les programmes de *PrEP* qui s'adresseraient à des personnes très exposées ou n'arrivant pas à faire usage des moyens de prévention classiques seront à construire dans une logique de prévention combinée, et en partenariat très étroit entre les mondes médicaux et associatifs. Une phase pilote expérimentale avant toute généralisation semble hautement souhaitable compte tenu des inconnus d'un passage en routine, de la faisabilité liée à l'exigence d'un encadrement médical important d'un moyen de prévention chez des personnes qui sont en bonne santé, et enfin du risque de développement de résistances aux antirétroviraux chez des personnes qui continueraient le traitement *PrEP* dans une période de primo-infection.

La prévention combinée

La prévention combinée est une approche de prévention, de réduction de risques, qui a émergé en réponse aux limites rencontrées par les actions de prévention centrées sur le seul usage du préservatif. Dans cette approche, les dimensions sociocomportementales, structurelles et biomédicales sont appréhendées de manière intégrée. La prévention combinée intègre les connaissances actuelles pour associer l'ensemble des outils de prévention disponibles : préservatif, dépistage régulier, traitements ARV pré- et postexposition, stratégies de choix des partenaires et des pratiques sexuelles, etc. [44].

Elle mérite d'être particulièrement soutenue ou accompagnée pour les personnes très exposées, du fait de la prévalence de l'infection à VIH dans leur groupe ou de leurs pratiques individuelles qui les exposent à plus de risques.

Les personnes peuvent avoir des besoins qui évoluent au cours du temps, il faut donc envisager des dispositifs qui permettent de s'ajuster aux changements des besoins des personnes et aux pratiques des groupes. Au niveau collectif, l'adaptation et l'ajustement de l'offre préventive et des messages qui les accompagnent, aux publics ciblés, supposent d'avoir une connaissance fine des sous-groupes et de leurs cultures qui les composent, des normes partagées en leur sein. À titre d'exemple, l'exercice de la prévention se fait différemment suivant que l'on s'adresse à un bisexuel sur un lieu de rencontre extérieur, à un gay dans le contexte d'une *backroom*, à un HSH afro-caribéen dans une soirée antillaise, ou à l'un des trois dans une consultation hospitalière.

Les compétences des acteurs de prévention doivent faire l'objet d'une attention particulière. La qualité d'écoute de l'intervenant en prévention ou du soignant est déterminante pour que le dispositif préventif puisse être pleinement adopté par la personne. Au niveau individuel, l'intervenant de terrain ou le soignant s'appuie sur l'ensemble des outils accessibles pour mener, en situation de face à face, une action de réduction des risques. Il accompagne la personne dans l'élaboration d'une stratégie de prévention adaptée à son contexte de vie et à sa situation particulière. Accepter de prendre en charge une personne qui prend des risques et des produits psychoactifs suppose de lui donner la possibilité d'échanger sur ses comportements et sa consommation sans qu'elle fasse l'objet d'un jugement. Cette approche holistique s'apparente à celle promue dans les approches de santé sexuelle.

La synergie des offres de service au sein d'une même structure est possible. Le centre de santé sexuelle «Le 190» propose par exemple une offre pluridisciplinaire ciblant notamment les HSH ayant des pratiques les exposant davantage. Ainsi, un gay multipartenaire consommateur de produits psychoactifs en contexte sexuel se verra proposer un

ensemble de tests de dépistage (IST, VIH, hépatites) sur la base d'un échange autour de ses pratiques. Il pourra en outre consulter, s'il le souhaite, un sexologue ou un addictologue dans un environnement qui permet d'aborder des pratiques marginales ou illicites sans crainte d'être jugé.

Compte tenu de la très forte hétérogénéité de l'épidémie, il est nécessaire de redéfinir la cohérence globale de la prévention en envisageant l'ensemble des risques associés à la pratique sexuelle (VIH, IST, grossesses non prévues) ainsi que la diversité des publics. Cet effort est de la responsabilité de la DGS. C'est une tâche nécessaire pour construire des nouvelles normes solides, mais aussi propres à intégrer des connaissances encore évolutives et les dispositifs capables de les porter.

La prévention pour les PVVIH

En termes d'intervention, plusieurs rapports et avis [25, 45, 46] proposent d'aborder cette prévention centrée sur les besoins des PVVIH, comme « un programme de prévention qui englobe la prévention de la transmission sexuelle du VIH, le dépistage et traitement des IST, la réussite du traitement antirétroviral, la santé sexuelle (la contraception, les projets parentaux, la grossesse, les troubles sexuels...), la qualité de vie dans son ensemble dont la qualité de la vie sexuelle, les conditions de vie, et un environnement social, politique, juridique satisfaisant ».

En termes de prévention, les principes sont ceux de :

- l'appropriation par les PVVIH de l'ensemble des ressources préventives disponibles pour réduire la transmission du VIH (cf. encadré ci-dessous) et la capacité de les utiliser en fonction des éléments qui changent dans leur environnement (rencontres, ruptures, états psychologiques, soutien disponible, chômage, ressources, évolution des représentations sociales concernant le VIH, les diverses formes de sexualité, etc.);
- et d'un accompagnement des PVVIH sur le plan de leur sexualité sur la base d'une approche globale de santé sexuelle. En effet, les besoins des PVVIH en matière de prévention positive ne se réduisent pas à la prévention de la transmission; il faut prendre en compte la santé sexuelle et la qualité de vie dans son ensemble.

Dans une logique de prévention combinée, plusieurs outils sont à disposition des personnes séropositives

Les préservatifs qui présentent de nombreux avantages : une réelle efficacité, une facilité d'approvisionnement (disponibles sans prescription) et une protection efficace également contre les IST. Mais il faut savoir que leur usage et/ou la négociation de leur utilisation avec les partenaires sexuels peuvent ne pas être aisés, en fonction des situations et moments de la vie. Il convient d'ouvrir le dialogue sur cette question, pour pouvoir lever les freins et difficultés, et envisager le cas échéant d'autres outils de prévention.

Le traitement (TasP) qui permet de se préserver des effets du VIH sur l'organisme en réduisant ou en stoppant la réplication virale, mais aussi de réduire la crainte de transmettre, et ainsi d'avoir une motivation supplémentaire pour l'observance dont l'importance est cruciale dans cette perspective. Dès lors qu'une personne est sous traitement, la question de la prévention de la transmission n'est donc pas nécessairement « réglée » : parce que la PVVIH et/ou ses partenaires peuvent souhaiter avoir plus de sécurité (utilisation complémentaire du préservatif), parce qu'elle peut rencontrer des difficultés d'observance qui réduisent l'efficacité de son traitement, y compris en termes de réduction de la transmissibilité du virus.

Le dépistage et la prise en charge des IST. En termes de santé individuelle, comme de diminution des risques de transmission d'IST, le dépistage, le diagnostic et le traitement des IST sont importants. Ils le seront d'autant plus pour des personnes choisissant le traitement comme moyen principal de prévention de la transmission, puisque l'absence d'IST figure dans les critères à ce jour admis comme critères d'efficacité maximale du TasP. Il est nécessaire de les dépister régulièrement au moins une fois par an et chaque fois que nécessaire pour les personnes exposées à des risques.

La réduction des risques (RDR) liée au partage du matériel d'injection. L'action et le discours sur la RDR reste relativement circonscrit au milieu des personnes se reconnaissant elles-mêmes comme « usagères de produit psychoactifs ». Cependant, pour certaines populations et notamment certains gays utilisant des produits injectables en contexte sexuel, l'accès à l'information et la prévention est loin d'être optimum. Un travail de recherche mené sur la question souligne la nécessité et les difficultés de développer des stratégies de réduction des risques [47].

La prévention mise en œuvre

Le groupe d'experts ne s'est pas inscrit dans une logique d'évaluation du plan national VIH/Sida – IST 2010-2014 à mi-parcours, mais il souhaite rappeler quelques éléments relatifs à la prévention en population générale, notamment en direction des jeunes, et en direction des personnes les plus exposées.

Ces éléments s'inscrivent dans les orientations du plan national qui a retenu un certain nombre de mesures et d'actions en matière de prévention :

- mettre en place des actions de prévention adaptées aux différents publics (jeunes, femmes, handicapés) : actions en population générale, éducation pour la santé auprès de publics spécifiques, utiliser les nouveaux outils et modes de communication ;
- mettre en place des environnements favorables à l'adoption de comportements préventifs en fonction des lieux et des publics spécifiques : valoriser le comportement préventif, favoriser l'accès aux préservatifs dans les lieux de vie, favoriser les vaccinations contre certaines IST (VHB et papillomavirus en particulier) ;
- mettre en place des actions de prévention combinée ciblée en direction des populations exposées au risque de transmission du VIH/IST : migrants, populations HSH et lesbiennes, bisexuel(le)s et transgenres (LBT), personnes détenues, usagers de drogue, personnes qui se prostituent ;
- former les professionnels de santé et associatifs aux différentes approches de prévention en population générale, spécifiques et ciblées.

La prévention en population générale

En population générale, ce sont les stratégies de communication, d'éducation à la santé et de dépistage qui sont à développer, tout en traitant de manière efficace le plus grand nombre de PVVIH.

L'organisation de cette prévention est basée sur des campagnes grand public, la mise en œuvre de l'éducation à la sexualité des adolescents et des jeunes, et des actions de proximité en direction des différents publics cibles.

Le groupe d'experts souhaite attirer l'attention sur les points suivants :

- l'importance de maintenir un bruit de fond en matière de prévention du VIH/Sida, avec des messages simples et clairs car l'épidémie est toujours active. Il importe que les actions dans ce domaine soient régulières, pérennes et renouvelées notamment en direction des jeunes ;
- le principe d'une responsabilité individuelle de se protéger et protéger autrui doit être affirmée et répétée. Pour qu'il soit applicable, il est nécessaire d'affirmer constamment que le préservatif est le moyen le plus immédiat et le plus simple de prévention. Il faut également renforcer les capacités de négociation des personnes engagées dans des rapports sociaux de sexe défavorables à leur protection (violences faites aux femmes, relations sexuelles tarifées) ;
- l'éducation à la sexualité est une démarche éducative qui répond à la fois à des questions de santé publique (grossesses non prévues, infections sexuellement transmissibles, dont le VIH /Sida) et à des problématiques concernant les relations entre garçons et filles, les violences sexuelles, la pornographie ou encore la lutte contre les préjugés sexistes ou homophobes. Elle doit être mise en œuvre sur l'ensemble du territoire métropolitain et

outré-mer. L'éducation à la sexualité à l'école est basée sur de nombreux textes législatifs très peu mis en œuvre. Les derniers en date sont la loi du 4 juillet 2001 et la circulaire du 17 février 2003. Ainsi, selon la loi, «une information et une éducation à la sexualité sont dispensées dans les écoles, les collèges, et les lycées à raison d'au moins trois séances annuelles et par groupes d'âges homogènes». La pluralité des acteurs pouvant intervenir au sein de l'école est reconnue (enseignants, santé scolaire, associations agréés). La circulaire précise les objectifs et donne un large cadre de prévention et de réduction des risques, et enfin rappelle des valeurs : humanisme, tolérance, liberté, respect de soi et des autres. Dans la pratique, si la grande majorité des collèges ont mis en place des séquences d'éducation à la sexualité, très peu d'établissements sont parvenus à atteindre les objectifs de trois séances annuelles prévues par la loi. Les freins sont multiples : l'éducation à la sexualité n'est pas identifiée comme obligatoire, elle repose sur la bonne volonté de chacun et sur des moyens financiers faibles. Nous disposons donc d'un cadre bien défini, mais dont les actions sont insuffisamment mises en œuvre et évaluées [48,49];

- si l'éducation à la sexualité doit être développée en milieu scolaire, elle doit également être envisagée hors milieu scolaire, en favorisant des lieux d'écoute et de promotion des moyens de prévention : centre d'information sur le Sida et les IST (du type CRIPS); centre de planification familiale, consultation chez le médecin. Le financement de nouveaux CRIPS, ainsi que des initiatives telles que le PASS contraception en Poitou-Charentes ou le PASS Santé PACA, qui permettent un recours pour les jeunes à un médecin, basé sur la gratuité et l'anonymat, sont intéressantes et méritent d'être encouragées, tout comme le développement d'expérimentations basées sur les nouvelles technologies particulièrement adaptées lorsqu'il s'agit de toucher les jeunes. Celle menée par l'Inpes en 2012 afin de promouvoir le dépistage de l'infection à Chlamydia par l'envoi d'un kit d'autoprélèvement à domicile, obtenu *via* Internet, a été très bien accueillie et a permis de toucher une population avec une prévalence élevée (6,8 %) [48];

- il faut rappeler le rôle important que jouent les centres de dépistage en prévention primaire. Toute personne qui a recours à ces centres peut bénéficier d'un entretien d'information conseil personnalisé en soutien, pour l'accompagner et l'aider à modifier son comportement. C'est particulièrement important chez les jeunes (*cf.* encadré ci-dessous);

- enfin, la prévention et le dépistage sont des éléments indissociables faisant partie intégrante des missions de la médecine de premier recours. Les médecins généralistes sont en première ligne pour diffuser et accompagner les messages de prévention. Cette mission doit être soutenue.

Enquête KABP 2010 [34]

Cette enquête montre que les modes de transmission du VIH sont toujours bien connus de la population générale, et ce malgré la persistance de croyances erronées telles que la transmission par piqûre de moustique. Le Sida, fortement craint avant l'arrivée des ARV, ne l'est pas plus aujourd'hui qu'une autre IST. Il est aussi moins visible, puisque malgré un nombre croissant de PVVIH, les répondants sont, en 2010, moins nombreux à déclarer connaître une PVVIH.

Ces évolutions sont particulièrement contrastées chez les jeunes de 18 à 30 ans qui ont, pour la première fois depuis 1994, une moins bonne connaissance des mécanismes de transmission du virus que leurs aînés. Ce sont également pour eux que la maladie est la moins visible. Le VIH n'apparaît plus aujourd'hui comme l'enjeu principal de leurs comportements de prévention. Et si le préservatif est toujours très largement utilisé lors des premiers rapports sexuels, son efficacité est questionnée par des jeunes qui sont de moins en moins nombreux à déclarer que «le préservatif est tout à fait efficace pour se protéger du VIH».

La prévention auprès des populations les plus exposées

La prévention en direction des populations exposées au risque de transmission du VIH/IST est un axe du plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST. Elle s'adresse aux HSH, aux migrants, aux usagers de drogues intraveineuses, aux personnes détenues et aux personnes prostituées. Il faut faire aussi mention de la prévention en Guyane où l'épidémie est généralisée, contrairement à la France métropolitaine, mais avec des foyers épidémiques observés dans les populations les plus vulnérables.

Le groupe d'experts souhaite attirer l'attention sur trois situations, sans pour autant minimiser celles des autres groupes : celles des HSH, celles des migrants et celle de la Guyane.

HSH

Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes représentent, en France, le groupe pour lequel la prévalence et l'incidence de l'infection par le VIH sont les plus élevées. Minutieusement étudié et décrit par C. Breyer et al. [50], l'infection par le VIH chez les HSH constitue, de par les comportements spécifiques à ce groupe, une épidémie aux déterminants propres (pratique de la pénétration anale, comportement le plus souvent versatile (insertif/réceptif), multipartenariat, dans des contextes discriminatoires atteignant l'estime de soi et favorisant les prises de risques [51]. Les données épidémiologiques et sociocomportementales européennes et françaises (enquêtes Presse gays, enquête Baromètre gay, Net gay baromètre, enquête européenne Internet EMIS) étayent et corroborent cette description. Dans l'enquête Presse gays¹ [3] de 2011, globalement, 38 % des hommes déclaraient au moins un comportement sexuel à risque défini par au moins une pénétration anale non protégée avec un partenaire occasionnel de statut VIH différent ou inconnu dans les 12 mois. Les HSH séropositifs étaient les plus nombreux à déclarer ces comportements dans les 12 mois (64 %), devant respectivement les séro-interrogatifs (58 %), les HSH non testés (41 %) et les séronégatifs (23 %).

Les HSH sont cependant plus souvent et plus précocement dépistés, plus rapidement et plus massivement sous traitement antirétroviral avec un succès thérapeutique plus fréquent (déclaration obligatoire du VIH/Sida, InVS et FHDH ANRS CO4).

La prévention en direction des HSH reste donc une priorité et une urgence. C'est pour cette population que la prévention dite combinée a toute sa place. L'ensemble des stratégies doivent pouvoir être mobilisées : du traitement postexposition pour un accident de préservatif à l'utilisation de la *PrEP* pour des populations très exposées et n'arrivant pas à faire systématiquement usage des moyens de prévention classiques. La prévention combinée, en associant des outils comportementaux, de dépistage et de traitement, doit amener les professionnels engagés dans ces différentes tâches à travailler ensemble.

De plus, l'implication des associations communautaires et identitaires est nécessaire, parce qu'elles sont au cœur des réseaux et des problématiques d'une grande partie des HSH constituant la communauté gay. Les expériences de dépistage s'adressant explicitement à la communauté ainsi que celle du centre de santé sexuelle «Le 190», constituent un contexte beaucoup plus favorable à l'adoption de comportements protecteurs et au recours aux services de santé par les HSH qui les fréquentent.

Les dispositifs de santé ne peuvent être fonctionnels dans cette optique que s'ils bénéficient d'un cadre, d'un pilotage et d'acteurs mobilisés. Une approche globale en santé sexuelle doit permettre de lier les composantes d'une prévention combinée pour en améliorer l'adaptation aux situations et aux pratiques spécifiques des individus et par là, l'appropriation et l'usage. De ce point de vue, une coordination, ou du moins une vision globale et une articulation d'une approche de santé sexuelle chez les HSH est indispensable. Elle doit permettre de préserver, de rendre lisibles et accessibles les offres de soutien commu-

1. L'EPG recueille depuis 1985 des données de comportements auprès d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). En 2011, l'enquête a été renouvelée, 11 281 HSH ont participé *via* un questionnaire principalement rempli par Internet.

nautaires à la prévention, d'accès au dépistage du VIH, de dépistage, de traitement et de suivi adapté des IST, jusqu'à la prise en charge elle-même de l'infection par le VIH.

Le groupe d'experts souhaite que l'effort mené pour les populations HSH soit poursuivi. Il paraît particulièrement utile de soutenir certaines approches communautaires et d'envisager l'évolution de missions des CDAG et des CIDDIST, dont la fusion apparaît souhaitable, vers la prise en compte des thématiques liées à la sexualité dans une logique de santé sexuelle.

Migrants

Les migrants d'Afrique subsaharienne constituent l'un des groupes les plus touchés par l'épidémie du VIH/Sida en France. Dès le début des années 2000, ils ont été considérés comme des populations prioritaires de la lutte contre le VIH/Sida¹. Un plan spécifique a été élaboré pour la période 2004-2006, dont les deux premiers objectifs étaient de «réduire le retard au dépistage en améliorant son accessibilité» et «réduire la transmission du VIH au sein de cette population». Cela s'est traduit par la définition de stratégies, d'interventions et de messages spécifiques qui ont permis d'observer des évolutions favorables au cours du temps : une baisse de l'incidence et du nombre de découvertes de séropositivité, ainsi qu'une diminution des dépistages à un stade clinique Sida. Malgré ces avancées, l'incidence reste élevée, environ 354 et 145 pour 100 000 parmi les femmes et les hommes.

Comme parmi les HSH, l'exposition au VIH est fortement déterminée par la structure de leurs réseaux de rencontres. En effet, les migrants d'Afrique subsaharienne ont majoritairement des partenaires d'Afrique subsaharienne, que ces derniers soient originaires ou non du même pays. Cette ségrégation intra-africaine a pour conséquence d'inscrire les relations sexuelles dans des réseaux dans lesquels la prévalence du VIH est beaucoup plus élevée qu'en population générale. Elle entretient la dynamique de l'épidémie comme le montre la part croissante des contaminations qui ont lieu en France. Estimée à 20 % au début des années 2000, elle est aujourd'hui de 30 % selon les données virologiques.

En termes de pratiques sexuelles et préventives, les quelques données sociocomportementales dont on dispose (KABP migrants 2005, Afro-Baromètre Santé 2011) montrent que le multipartenariat est fréquent, en particulier parmi les hommes. L'utilisation du préservatif et le recours au dépistage sont élevés, mais pas liés systématiquement aux caractéristiques d'activité sexuelle. Le test s'inscrit principalement dans le cadre du protocole lié à la grossesse pour les femmes, ou d'un bilan de santé pour les hommes, et peu de personnes déclarent l'avoir fait pour arrêter le préservatif. Enfin, si la majorité des répondants ont déclaré avoir eu des rapports sexuels uniquement avec des personnes de l'autre sexe, 5 % des hommes et 4 % des femmes interrogés dans le cadre de l'Afro-Baromètre santé ont déclaré au moins un partenaire du même sexe au cours des 12 derniers mois.

D'une manière générale, l'insertion scolaire ou professionnelle, les conditions de vie et la participation sociale constituent des éléments clés pour rendre compte des connaissances, attitudes et pratiques des personnes originaires d'Afrique subsaharienne. Ainsi, les personnes peu ou pas scolarisées, ayant une situation professionnelle et/ou administrative précaire sont les plus éloignées des messages de prévention. Enfin, il ne faut pas méconnaître que l'accès aux droits est une ressource indispensable à la prévention.

Le groupe d'experts souhaite que les efforts en direction des populations migrantes, notamment d'Afrique subsaharienne, soient maintenus. Il paraît particulièrement utile de renforcer la mission préventive des services de soins (PASS, associations humanitaires) et associations qui œuvrent auprès des immigrés dans la période où ils arrivent sur le territoire et affrontent un cumul de difficultés personnelles, sociales et administratives. Il faut, comme pour les HSH, soutenir les approches communautaires.

1. L'un des dix objectifs prioritaires du Plan national de lutte contre le VIH/Sida 2001-2004 était «d'améliorer l'accès à la prévention et aux soins précoces des personnes étrangères vivant en France afin de réduire les écarts existant avec la population française».

Guyane

Avec une incidence estimée à 147 pour 1 000 000, la Guyane est le département dans lequel l'épidémie de VIH est la plus active. Même si, selon les critères de l'OMS, l'épidémie est généralisée, cette dernière touche plus fortement certains groupes de population. Il s'agit en particulier des personnes de nationalité étrangère originaires des pays voisins (Haïti, Surinam, Guyana) dans lesquels la prévalence du VIH est estimée entre 2 et 3 %. Ainsi, alors que la proportion de personnes étrangères dans la population est estimée à 38 %, ces dernières représentent 78 % des personnes qui ont découvert leur séropositivité entre 2003 et 2011 (données VESPA 2010).

La Guyane, et plus largement les départements français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique) ont fait l'objet d'une attention particulière de la part des pouvoirs publics avec la mise en place de stratégies et dispositifs spécifiques. Les évolutions favorables enregistrées dans l'enquête KABP 2004 (amélioration des connaissances des modes de transmission et des moyens de protection du VIH, meilleure acceptation des PVVIH, large diffusion de l'utilisation du préservatif parmi la population) sont confirmées dans l'enquête de 2011. L'utilisation d'un préservatif lors du premier rapport, très prédictive de l'utilisation future est devenue une norme largement partagée. Cependant, la maîtrise de la prévention est moins importante chez les femmes que chez les hommes, parmi les personnes les moins diplômées et celles nées dans la Caraïbe ou en Amérique du Sud.

La période récente a également été marquée par une forte augmentation de l'activité de dépistage. Avec 180 tests pour 1 000 habitants en 2011, la Guyane a une activité de dépistage 2,3 fois plus élevée que la moyenne nationale. En revanche, la proportion de sérologies positives pour 1 000 réalisées a baissé au cours du temps, de 13,5/1 000 en 2007 à 7,5/1 000 en 2011 et le retard au dépistage reste une réalité.

Les efforts entrepris depuis de nombreuses années, tant au niveau national que local, doivent être poursuivis, aussi bien auprès de la population générale qu'en direction de populations plus spécifiques. Le développement de programmes de nature communautaire est nécessaire pour renforcer la prévention de proximité. Déjà en place auprès des personnes prostituées et des populations vivant à proximité des fleuves, elle pourrait atteindre d'autres groupes, comme les usagers de crack, ou d'autres lieux. Dans ces contextes, le travail des médiateurs de santé s'avère particulièrement utile. Ainsi, le soutien du travail de médiation de santé par des formations et le financement de postes est fortement souhaité par le groupe d'experts.

Enfin, comme pour la Métropole, les programmes d'éducation à la sexualité doivent être soutenus et développés. Si des progrès importants ont été notés concernant, par exemple, l'utilisation du préservatif au premier rapport sexuel, d'autres questions méritent l'attention, comme celle des violences ou encore des grossesses non désirées.

La mobilisation des acteurs

La mise en œuvre des orientations rappelées ci-dessus nécessite la mobilisation d'un ensemble d'acteurs aux compétences complémentaires. Pour cela, les instances de gouvernance définies dans le Code de la santé publique doivent assumer pleinement leurs missions de pilotage ou de coordination.

Gouvernance

En matière de prévention de la transmission du VIH, le cadre d'action est le plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST. Les sources de financement pour la mise en œuvre des actions sont diverses. Elles peuvent être publiques, avec la DGS, les ARS, l'INPES et les collectivités territoriales, ou privées telles celles réalisées par Sidaction ou Solidarité Sida. Il revient cependant aux ARS d'accompagner les orientations nationales en région dans le cadre du schéma de prévention. Les associations de lutte contre le Sida, d'éducation pour la santé ou communautaires constituent un tissu qui permet un relais des messages nationaux. Leur rôle est crucial et indispensable à l'élaboration et à la mise en œuvre des actions de prévention.

Dans certaines régions, les Corevih sont considérés comme habilités à construire la stratégie de prévention et à l'animer ; or ils n'en ont pas les moyens ni le mandat. Leur rôle est plus celui du partage de l'information et de création de synergies (cf. encadré ci-dessous). Une commission prévention de Corevih ne peut construire une politique sur un territoire donné. Cette compétence est celle des pouvoirs publics et des ARS.

Rôle des Corevih en prévention

Les Corevih ont la connaissance des offres de service existantes sur un territoire donné. Ils peuvent renforcer la synergie des compétences des acteurs associatifs et médicaux, les premiers pouvant apporter aux seconds leur connaissance des publics et des territoires. Les Corevih s'efforcent de faire connaître les compétences et les ressources des différents intervenants, quel que soit leur domaine d'intervention. La connaissance des lieux de sociabilité des sous-groupes ciblés est un autre préalable à l'exercice de la prévention combinée. Le Corevih est l'espace qui permet la circulation de l'information sur les lieux et les groupes, et la diffusion des connaissances produites par les associations. Ils doivent aussi être, à travers cette mission de coordination et de mise en réseau, un lieu où partager et (re)faire le lien entre la prévention de la transmission du VIH et les autres problématiques de santé, notamment à travers une approche plus intégrée de santé sexuelle.

Les acteurs

La prévention telle que le groupe expert l'envisage est diverse dans les « techniques » à mettre en œuvre pour intervenir en population générale, auprès de groupes spécifiques, ou pour l'intégration des traitements dans des stratégies combinées. Elle requiert donc la collaboration d'acteurs aux compétences variées et de cultures professionnelles différentes. Une bonne connaissance réciproque est nécessaire, les Corevih pouvant favoriser les échanges entre des professionnels de santé, salariés ou bénévoles, issus du milieu médical et du soin ou de la prévention et de l'action sociale.

Les professionnels du soin contribuent à la mise en œuvre de la prévention dans des milieux professionnels aussi différents que les cabinets de médecine générale, l'hôpital, des centres de santé ou les établissements scolaires. Selon ces lieux d'activités, ils contribuent aux actions de prévention auprès de la population générale, de groupes plus exposés ou des PVVIH. Cet ensemble d'acteurs n'est donc pas plus homogène que ne l'est celui des acteurs associatifs qui contribuent depuis de nombreuses années à la prévention de proximité auprès de groupes exposés ainsi qu'à l'accompagnement des PVVIH. Les formes d'engagement reposent sur une approche communautaire, le militantisme social ou des structures médicosociales comme les Caarud. Un certain nombre d'associations agissant en prévention compte par ailleurs des soignants dans leurs équipes. Les différents modèles associatifs peuvent développer des interventions qui seront différentes dans leurs modalités, mais qui répondront aux différents axes de la prévention, qu'il s'agisse de la prévention de proximité ou de l'accompagnement des personnes séropositives dans la prévention, des interventions auprès des jeunes ou des publics précaires de la population générale.

Il apparaît souhaitable de mettre en place dans chaque ARS un comité de pilotage « prévention du VIH/Sida et des IST » associant les Corevih, des représentants associatifs ainsi que des acteurs de l'éducation pour la santé et du dépistage.

Points forts

- La prévention reste de la responsabilité de chacun quelle que soit sa situation vis-à-vis du VIH.
- La prévention doit aujourd'hui être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales (préservatifs, stratégies de choix des partenaires et des pratiques sexuelles), de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral (des personnes séropositives, pré- et postexposition). Elle doit être envisagée de manière globale non seulement vis-à-vis du VIH mais aussi des autres IST.
- La prévention auprès des personnes séropositives ne se limite pas aux seules questions de transmission ; elle doit être envisagée dans une approche de santé sexuelle.
- Concernant les méthodes de prévention comportementales :
 - le préservatif reste l'outil de référence dans la mesure où il combine prévention du VIH, des IST, et prévention des grossesses non désirées ;
 - l'éducation à la sexualité doit être renforcée et développée auprès des jeunes scolarisés sur l'ensemble du territoire conformément aux textes en vigueur. Elle doit également être envisagée hors milieu scolaire en favorisant des lieux d'écoute et de promotion des moyens de prévention ;
 - les messages de prévention doivent être clairs et adaptés aux différentes populations, renouvelés régulièrement pour faciliter l'adoption par les individus des méthodes correspondant le mieux à leur situation.
- Concernant le dépistage :
 - les politiques de dépistage doivent être développées pour augmenter la proportion de personnes séropositives prises en charge, traitées par ARV et ayant une charge virale contrôlée dans la perspective d'infléchir la progression de l'épidémie en France.
- Concernant le traitement :
 - le traitement antirétroviral a une efficacité préventive certaine, mais le niveau d'efficacité est mal connu en cas de rapports anaux ;
 - l'augmentation de l'effet préventif du traitement antirétroviral à l'échelle populationnelle nécessite une réduction du délai entre l'infection et son diagnostic et la mise sous traitement.

Le groupe d'experts recommande :

- de maintenir une sensibilisation et une information régulières en matière de prévention du VIH/Sida car l'épidémie est toujours active ;
- de construire un nouveau discours préventif dit de «prévention combinée» prenant en compte l'ensemble des stratégies de prévention (stratégies comportementales, dépistage et traitement ARV) ;
- d'appliquer la loi de 2001 et la circulaire du 17 février 2003 relative à l'éducation à la sexualité dans les écoles, collèges et lycées recommandant au moins trois séances annuelles et le soutien, hors milieu scolaire, des lieux d'écoute et de promotion des moyens de prévention du VIH et des IST ;
- de continuer à promouvoir le préservatif et son usage d'autant qu'il permet d'assurer une protection contre les autres IST, actuellement en recrudescence, et de prévenir les grossesses non désirées ;
- de poursuivre la politique de réduction des risques en matière d'usage de drogues ;

- de fusionner les CDAG et les CIDDIST et d'intégrer dans les missions de la nouvelle structure ainsi créée la prescription du traitement postexposition et le développement d'une approche en santé sexuelle ;
- d'informer et d'accompagner les personnes vivant avec le VIH sur l'intérêt préventif du traitement, et les conditions permettant d'obtenir une efficacité préventive maximale ;
- de mettre en place dans chaque ARS un comité de pilotage « prévention du VIH/Sida et des IST » associant les Corevih, des représentants associatifs ainsi que des acteurs de l'éducation pour la santé et du dépistage ;
- de poursuivre une politique volontariste de prévention en particulier pour les populations les plus touchées par l'épidémie : HSH, migrants et populations résidant en Guyane ;
- la poursuite de programmes de recherche en prévention sur les populations les plus exposées et notamment de s'engager dans des programmes pilotes de PreP.

RÉFÉRENCES

1. Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Social science & medicine* 1997, 44 : 1303-1312.
2. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane database of systematic reviews* 2002 : CD003255.
3. Velter A, Bouyssou A, Saboni L et al. Enquête Presse gays et lesbiennes 2011. Institut de veille sanitaire. Réunion des associations. Paris, 20 novembre 2012
4. INSERM. Réduction des risques chez les usagers de drogues. Expertise collective 2010.
5. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M et al. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 2000, 356 : 42-43.
6. Savasi V, Parrilla B, Ratti M et al. Hepatitis C virus RNA detection in different semen fractions of HCV/HIV-1 co-infected men by nested PCR. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010, 151 : 52-55.
7. Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *Journal of clinical microbiology* 2002, 40 : 3252-3255.
8. Canto CL, Segurado AC, Pannuti C et al. Detection of HIV and HCV RNA in semen from Brazilian coinfected men using multiplex PCR before and after semen washing. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2006, 48 : 201-206.
9. Fishman S, Childs K, Dieterich D et al. Age and Risky Behaviors of HIV-infected Men with Acute HCV Infection in New York City Are Similar, but Not Identical, to Those in a European Outbreak. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal ; 2009.
10. Ghosn J, Larsen C, Piroth L et al. Evidence for Ongoing Epidemic Sexual Transmission of HCV (2006 to 2007) among HIV-1-infected Men who Have Sex with Men. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal ; 2009.
11. Urbanus AT, Van de Laar TJ, Stolte IG et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men : an expanding epidemic. *AIDS* 2009, 23 : F1-7.
12. Van de Laar T, Pybus O, Bruisten S et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009, 136 : 1609-1617.
13. Van Den Berk G, Blok W, Barends H et al. Rapid Rise of Acute HCV Cases among HIV-1-infected Men Who Have Sex with Men, Amsterdam. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal ; 2009.
14. Supervie V. Charge virale communautaire : de l'idée à la réalisation. *Transcriptases* 2012, 147.
15. Millett GA, Flores SA, Marks G et al. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men : a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300 : 1674-1684.
16. Templeton DJ, Millett GA, Grulich AE. Male circumcision to reduce the risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men. *Current opinion in infectious diseases* 2010, 23 : 45-52.
17. Circulaire n° DGS/RI2/DHOS/DGT/DSS/2008/91 du 13 mars relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

18. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine* 2000, 342 : 921-929.
19. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 2011, 365 : 493-505.
20. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010, 375 : 2092-2098.
21. Anglemeyer A, Rutherford GW, Baggaley RC et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane database of systematic reviews* 2011 : CD009153.
22. Supervie V. [Antiretroviral drugs-based HIV prevention methods : what impact on the HIV epidemic ?]. *Medecine sciences : M/S* 2013, 29 : 373-382.
23. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS one* 2013, 8 : e55747.
24. Baggaley RF, White RG, Hollingsworth TD et al. Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use : systematic review of prospective studies of discordant couples. *Epidemiology* 2013, 24 : 110-121.
25. Conseil national du Sida. Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie à VIH. Avril 2009.
26. Das M, Chu PL, Santos GM et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS one* 2010, 5 : e11068.
27. Montaner JS, Lima VD, Barrios R et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada : a population-based study. *Lancet* 2010, 376 : 532-539.
28. Fang CT, Hsu HM, Twu SJ et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *The Journal of infectious diseases* 2004, 190 : 879-885.
29. Law MG, Woolley I, Templeton DJ et al. Trends in detectable viral load by calendar year in the Australian HIV observational database. *J Int AIDS Soc* 2011, 14 : 10.
30. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10 : 682-687.
31. Ndawinz JDA, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating the incidence of HIV infection and time between infection and diagnosis of infection using HIV surveillance data : Results for France. *AIDS* 2011, 25 : 1905-1913.
32. Supervie V, Costagliola D. The Spectrum of Engagement in HIV Care in France : Strengths and Gaps. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta ; 2013.
33. Fidler S, Anderson J, Azad Y et al. Position statement on the use of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission, January 2013 : the British HIV Association (BHIVA) and the Expert Advisory Group on AIDS (EAGA). *HIV medicine* 2013, 14 : 259-262.
34. Beltzer N, Saboni L, Sauvage C et al et l'équipe KABP. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Île-de-France en 2010. Situation en 2010 et 18 ans d'évolution. Paris : Observatoire régional de santé d'Île-de-France 2011. p. 156.
35. Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *The New England journal of medicine* 2010, 363 : 2587-2599.
36. Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *The New England journal of medicine* 2012, 367 : 399-410.
37. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA et al. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *The New England journal of medicine* 2012, 367 : 423-434.
38. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010, 329 : 1168-1174.
39. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England journal of medicine* 2012, 367 : 411-422.
40. Marrazzo J, Ramjee G, Nair G et al. Pre-exposure Prophylaxis for HIV in Women : Daily Oral Tenofovir, Oral Tenofovir/Emtricitabine, or Vaginal Tenofovir Gel in the VOICE Study (MTN 003). 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta ; 2013.
41. Kachit C, Michael M, Pravan S et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. www.thelancet.com Published on line June 13, 2013
42. Conseil national du Sida. Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie préexposition du VIH/sida (PrEP). Janvier 2012.

43. Groupe national d'experts VIH. Questions de santé publique soulevées par la promotion du concept de prévention préexposition du VIH. Février 2012.
44. Coates TJ, Richter L, Caceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission : how to make them work better. *Lancet* 2008, 372 : 669-684.
45. Lert F, Pialoux G. Rapport MISSION RDRs. Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST. 2009.
46. WHO. Challenges in sexual and reproductive health : Technical consultation on sexual health. 2002.
47. AIDES/Sidaction/AMG/Inserm. SLAM, première enquête qualitative en France. Février 2013.
48. Bourdillon F, Mesnil M. Mieux prendre en compte la santé des femmes. Éditions de santé et presses de Sciences Po. Collection séminaires; Mars 2013.
49. Conseil national du Sida. Rapport sur la politique publique de prévention de l'infection par le VIH en France métropolitaine, suivi de recommandations. Novembre 2005.
50. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet* 2012, 380 : 367-377.
51. Berg RC, Ross MW, Weatherburn P et al. Structural and environmental factors are associated with internalised homonegativity in men who have sex with men : findings from the European MSM Internet Survey (EMIS) in 38 countries. *Social science & medicine* 2013, 78 : 61-69.

4

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte

Objectifs du traitement antirétroviral

À titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm³. Dans la collaboration européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm³ depuis plus de 3 ans est comparable à celle des hommes de la population générale [1].

Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (<50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

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

Initiation d'un premier traitement antirétroviral

Personnes asymptomatiques

La décision d'initier un traitement ARV chez une personne asymptomatique doit tenir compte à la fois des bénéfices escomptés du contrôle de la réplication virale, tant en termes de réduction de morbidité liée à l'infection par le VIH qu'en termes de réduction de risque de transmission du VIH, et des contraintes et complications associées au traitement.

Bénéfices sur la morbidité

Plusieurs études de cohortes [2-5] ont montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de progression vers le stade sida de l'initiation d'un traitement ARV à un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ par rapport à un nombre de CD4 <350 CD4/mm³. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 >500/mm³, un bénéfice sur la mortalité ou la progression clinique est mis en évidence dans certaines cohortes [2] mais pas dans d'autres [3 ; 5]. La question du bénéfice en termes de mortalité ou de progression clinique à initier un traitement ARV chez les personnes ayant un nombre de CD4 > 500/mm³ ne devrait pas être formellement tranchée avant 2016 lorsque les résultats de l'essai international START seront disponibles. Cet essai randomisé compare chez des personnes asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm³ l'instauration du premier traitement ARV immédiatement ou après baisse des CD4 à moins de 350/mm³. Pour le moment, on ne dispose que des résultats d'études observationnelles qui ont montré un bénéfice individuel en termes de réduction de morbidité à instaurer un traitement ARV, indépendamment du nombre de CD4, dans les situations suivantes : CV > 5 log copies/mL, âge > 50 ans, co-infection VIH/VHB ou VIH/VHC, comorbidités évolutives (pathologie tumorale, néphropathie, atteinte neurologique, cardiovasculaire...).

Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4 >500/mm³, d'un rapport CD4/CD8 >1, préservation des lymphocytes CD4 mémoires centrales, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti-VIH, réduction de la fibrose des tissus lymphoïdes [6-8]... Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardiovasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs (en particulier le CD14 soluble) ont été associés de façon indépendante à la mortalité [9].

Réduction du risque de transmission du VIH

Le traitement ARV constitue un outil performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous traitement ARV. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 43 %-99,8 %) [10].

Dans l'essai HPTN 052, conduit chez 1 763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de CD4 compris entre 350 et 500 /mm³ chez le conjoint séropositif), les conjoints vivant avec le VIH étaient randomisés pour débiter un traitement ARV dès la randomisation ou après diminution du nombre de CD4 sous le seuil d'initiation du traitement ARV ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de suivi dans l'essai de 1,7 an en raison de la démonstration d'une réduction du risque de transmission du VIH au conjoint de 96 % (IC 95 % : 73 %-99 %) [11].

L'objectif de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH constitue donc désormais un argument supplémentaire pour l'initiation d'un traitement ARV, tant à l'échelon individuel que collectif. Cette information doit être portée à la connaissance des patients.

Inconvénients potentiels d'une initiation précoce du traitement ARV

L'initiation précoce du traitement ARV doit être discutée en tenant compte de ses inconvénients potentiels : effets indésirables à court terme des médicaments, possible toxicité liée à une exposition prolongée à certains ARV, retentissement sur la qualité de vie des patients, coût du traitement. Il faut également prendre en compte les risques d'un défaut d'observance d'un traitement ARV précoce dont les bénéfices seraient mal perçus, avec l'exposition des patients à un contrôle imparfait de leur répllication virale et donc à un risque d'émergence de virus résistants, qui compromettrait certaines options thérapeutiques futures.

En conclusion

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est > 500 /mm³.

Le niveau de preuve du bénéfice individuel du traitement ARV en termes de mortalité ou de progression vers le sida diffère selon les strates de CD4 : bien établi lorsque le nombre de CD4 est < 500/mm³, plus faible lorsque le nombre de CD4 est > 500/mm³ (cf. tableau 1).

L'initiation précoce du traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), et immunologiques (**BII**), réduction du risque de transmission du VIH (**AI**). Le patient doit être informé de ces bénéfices.

Lorsque le niveau de CD4 est > 500/mm³ et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

Tableau 1. Initiation d'un traitement antirétroviral chez l'adulte asymptomatique

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de CD4 (**AII**).

Le niveau de preuve de cette recommandation dépend de la situation du patient à l'initiation du traitement :

- CD4 < 350/mm³ : **AI**
- CD4 entre 350 et 500/mm³ : **AII**
- CD4 > 500/mm³ : **BIII**
- Primo-infection : **BII**

*Un traitement ARV efficace permet de prévenir la transmission du VIH d'une personne vivant avec le VIH à son partenaire sexuel. Cette information doit être portée à la connaissance des patients et un traitement ARV peut être entrepris dans le but de prévenir la transmission sexuelle du VIH (**AI** pour transmission au sein d'un couple hétérosexuel, **BIII** pour autres situations).*

Personnes diagnostiquées en primo-infection

Des données récentes incitent à recommander l'initiation immédiate du traitement au cours de la primo-infection (définie par une sérologie VIH négative ou faiblement positive avec un Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 anticorps) et un ARN-VIH positif et/ou un Ag p24 positif) (**BII**). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques, mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV. En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté. La prise en charge de la primo-infection fait l'objet d'un chapitre spécifique dans ce rapport.

Personnes ayant une charge virale faible (< 1 000 copies/mL)

Il faut commencer par s'assurer que la personne a réellement une CV faible, ne résultant ni d'un défaut de quantification, observé avec le VIH-2 et certains variants de VIH-1 (hypothèse à tester en utilisant une autre technique de quantification), ni d'une prise cachée d'ARV (hypothèse à tester par le dosage plasmatique de médicaments parmi les plus couramment utilisés : lamivudine, emtricitabine, ritonavir et efavirenz).

Moins de 1 % des personnes ont un contrôle spontané et prolongé de la réplication virale («HIV controllers»). Le plus souvent, ce contrôle virologique s'accompagne du maintien prolongé d'un nombre élevé de CD4 («long-term non progressors»). Il est donc nécessaire de s'assurer que le nombre de CD4 reste stable et > 500/mm³, avant d'envisager un éventuel report de l'initiation du traitement ARV. Il est recommandé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO18 CODEX.

Personnes très immunodéprimées (CD4 <200/mm³) sans infection opportuniste identifiée

Il convient de débiter un traitement ARV rapidement. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 < 200/mm³, le pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de CD4 (**AI**) [12 ; 13]. Il est recommandé de dépister une infection opportuniste (IO) latente, pour limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) après l'initiation du traitement ARV (**AI**). Une prophylaxie des IO doit être entreprise (cf. chapitre «Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs»).

Personnes présentant une infection opportuniste

Chez les patients présentant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose...), le traitement ARV doit être initié sans délai pour restaurer

l'immunité spécifique contre l'agent causal **(AI/BI)** (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

Lorsque l'IO relève d'un traitement spécifique, la situation diffère en fonction de la nature de l'IO. Dans les infections à *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, autres virus du groupe Herpes, le traitement ARV doit être débuté dans les deux semaines après le début du traitement de l'IO, après vérification de la tolérance du traitement anti-infectieux spécifique **(AI)**. L'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, surtout si les CD4 sont $< 50/\text{mm}^3$. Ainsi, dans l'essai randomisé ACTG5164, l'initiation rapide du traitement ARV (médiane, 12 jours; espace interquartile [EIQ] 9-13) était associée à une diminution de 49 % du risque de décès ou de progression vers le Sida par rapport à un traitement différé (médiane, 45 jours; EIQ 41-55). Dans cette étude, alors que la réponse thérapeutique était très rapidement observée, l'incidence des IRIS était faible (7 %), probablement parce que les personnes atteintes de tuberculose étaient exclues de l'étude.

Dans la tuberculose sans localisation méningée, le délai d'initiation du traitement ARV dépend du degré d'immunodépression. Le bénéfice d'un traitement précoce, initié deux semaines après le début du traitement antituberculeux, est d'autant plus important que le nombre de CD4 est $< 50 \text{ CD4}/\text{mm}^3$, même si le risque d'IRIS est plus important chez les patients très immunodéprimés **(AI)**. Lorsque le déficit immunitaire est moins important ($\text{CD4} > 50/\text{mm}^3$), le bénéfice d'un traitement précoce du traitement est moins clair et celui-ci peut être différé de deux à quatre semaines **(AI)**.

Dans la tuberculose méningée et la cryptococcose neuroméningée, le délai recommandé entre le traitement de l'IO et le traitement ARV est d'au moins quatre semaines, sous réserve d'une bonne évolution clinique et de la négativation des cultures dans la cryptococcose **(AI)**. L'objectif est ici de diminuer la surmortalité immédiate en réduisant le risque d'IRIS **(AI)**.

Personnes atteintes de cancers

Chez les personnes atteintes de cancers (classant ou non Sida), le traitement ARV doit être entrepris sans délai. Il convient d'appliquer les recommandations du chapitre « Cancers », notamment d'optimisation du traitement ARV pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses (cf. annexe « Interactions médicamenteuses »).

Choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Le bilan paraclinique à réaliser avant l'instauration du premier traitement ARV est résumé dans le tableau 2. Le patient doit être préparé à l'initiation du traitement : éducation thérapeutique, recommandations hygiéno-diététiques (cf. chapitre « Suivi de l'adulte »).

Tableau 2. Bilan paraclinique initial préthérapeutique d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH : deux tests ELISA sur deux prélèvements différents avec un test de confirmation par méthode de Western-blot VIH1 (VIH2 si contexte épidémiologique évocateur)
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase) et détermination du sous-type VIH-1 (la recherche de mutations de résistance à l'intégrase et le test de tropisme ne sont pas recommandés à ce stade)
Recherche de du groupage HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine
Glycémie à jeun
Phosphorémie
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL

<p>Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie</p> <p>Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBS, anticorps anti-HBS et anti-HBC</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale C</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)</p> <p>Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose</p> <p>Sérologie CMV</p> <p>Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente</p> <p>Si CD4 < 200 / mm³ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique.</p> <p>Si CD4 < 100 / mm³ : dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive).</p> <p>Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervicovaginal est recommandée.</p> <p>Chez les HSH et les PVIH ayant des antécédents de lésions à HPV, une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.</p>
--

Objectifs opérationnels du premier traitement

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la CV indétectable (< 50 copies ARN VIH /mL) en 6 mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la CV :

- à M1, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/mL ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/mL.

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

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient indétectable qu'après plus de 6 mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est > 5 log copies/mL ou les CD4 < 200/mm³. Chez ces patients, si la CV est < 200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois sans intervention supplémentaire.

Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses (cf. annexe 1 de ce chapitre) sont actuellement disponibles :

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

En 2013, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^e agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

Le choix du premier traitement doit être individualisé avec le patient qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Le choix du premier traitement fait intervenir :

- la tolérance attendue du traitement ;
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient ;
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants ;

- les comorbidités du patient, en particulier cardiovasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l’existence d’une tuberculose (cf. *infra*);
- les résultats du test de résistance génotypique préthérapeutique;
- les conséquences d’un échec sur les options thérapeutiques ultérieures;
- les résultats de la recherche de l’allèle HLA-B*5701;
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l’évolution thérapeutique ultérieure [14] (AI);
- aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients. Sa composition pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique (cf. *infra*).

Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d’experts pour établir les schémas thérapeutiques à recommander de façon préférentielle sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d’essais randomisés bien conduits;
- simplicité d’administration;
- coût du traitement.

Le tableau 3 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l’initiation d’un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles mi-2013. La lecture de la colonne « Commentaires » permet d’adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Les arguments du choix des schémas recommandés sont présentés ci-après, présentant avantages et inconvénients des différentes options.

Tableau 3. Options recommandées pour l’initiation d’un premier traitement antirétroviral

A) Choix préférentiels – (présentation sans ordre de préférence)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j
			Surveillance rénale.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j
			Surveillance rénale.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Précaution si CD4 < 200/mm ³
Prise au cours d’un repas			
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
			Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Uniquement si HLA-B*5701 négatif
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Uniquement si HLA-B*5701 négatif

B) Autres choix possibles (présentation sans ordre préférentiel)

2 INTI	INNTI		Commentaires
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Uniquement si HLA-B*5701 négatif
			Précaution si CD4 < 200/mm ³
			Prise au cours d'un repas
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	névirapine 400 mg/j	BI	Surveillance rénale.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Si CD4 < 250/mm ³ pour les femmes et < 400/mm ³ pour les hommes
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Surveillance rénale rapprochée.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	BIII	
2 INTI	INI		
ténofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Surveillance rénale.
			Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses
			2 prises quotidiennes
			Coût élevé du raltégravir
abacavir/lamivudine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses
			Deux prises quotidiennes
			Coût élevé du raltégravir

Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour) : ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine et abacavir/lamivudine.

Association ténofovirDF/emtricitabine

Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine en association avec efavirenz [15; 16]. C'est l'association la plus souvent utilisée dans les essais de développement de nouveaux 3^e agents (raltégravir, rilpivirine, elvitégravir/cobicistat). La néphrotoxicité du ténofovirDF peut s'exprimer par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé et/ou une tubulopathie proximale avec protéinurie, glycosurie et hypophosphorémie. Le risque de néphrotoxicité est plus important chez les patients ayant une infection par le VIH à un stade avancé, une néphropathie préexistante (HIVAN en particulier) et un traitement comportant un IP/r ou le cobicistat qui augmentent les concentrations plasmatiques de ténofovirDF [17; 18]. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovirDF et de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphorémie). Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres ARV et effectuer une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min, l'utilisation du ténofovirDF nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risques. Lorsque le DFG est ≤ 60 ml/min confirmé sur deux prélèvements consécutifs, le ténofovirDF doit être évité. S'il est utilisé, il est recommandé d'effectuer un dosage de ténofovir et de réduire la dose en cas de concentration élevée. La prescription du ténofovirDF devra

être interrompue définitivement en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation du DFG imputable au médicament (Alla).

Les deux médicaments de l'association (emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de la prescrire.

Association abacavir/lamivudine

Elle offre aussi l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 % environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les personnes porteuses de cet allèle [19]. Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec efavirenz, atazanavir/r ou lopinavir/r.

Dans l'essai ACTG5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas réalisée avant la mise sous traitement, abacavir/lamivudine s'est avéré moins efficace que ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes ayant une CV > 5 log copies/mL, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz [20]. Chez les personnes ayant une CV < 5 log copies/mL, il n'y avait pas de différence entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz. Le délai de survenue d'un effet indésirable était plus court avec abacavir/lamivudine vs ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz. Le délai avant modification du traitement était plus court avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine en association à atazanavir/r ou efavirenz (majoritairement en raison d'hypersensibilité retardée à l'abacavir). On observait une augmentation des CD4 plus importante avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz.

Dans l'essai HEAT la non-infériorité d'abacavir/lamivudine par rapport à ténofovirDF/emtricitabine, en association avec lopinavir/r a été démontrée en termes d'efficacité virologique, quel que soit le niveau de la CV à l'inclusion [21].

Dans l'essai ASSERT, abacavir/lamivudine a été comparé à ténofovirDF/emtricitabine en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique était moins bonne pour abacavir/lamivudine que pour ténofovirDF/emtricitabine [22].

Plusieurs études ont exploré le lien entre abacavir et infarctus du myocarde, avec des résultats discordants. Le mécanisme physiopathologique par lequel l'abacavir pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde reste inconnu.

Au total, dans l'état actuel des données disponibles, il paraît raisonnable de limiter l'utilisation de l'association abacavir/lamivudine en initiation de traitement aux patients ayant une CV < 100 000 copies/mL. En dehors de cette situation, l'association abacavir/lamivudine constitue une alternative à l'association ténofovirDF/emtricitabine, en particulier chez les patients à risque rénal.

Association zidovudine/lamivudine

Elle a été étudiée dans de très nombreux essais et c'est celle pour laquelle on dispose du plus grand recul. Elle a démontré son efficacité au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une association fixe à la dose d'un comprimé deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, céphalées, anémie, myopathie et toxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association ténofovirDF/emtricitabine [15]. Elle ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, encéphalite à VIH).

Autres associations de deux INTI

Elles présentent un profil moins favorable en termes d'efficacité et de tolérance et ne doivent plus être choisies en première intention. Il en est de même de la trithérapie fixe zidovudine/lamivudine/abacavir.

En conclusion

Les associations ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.

L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être préférée si la CV est ≥ 5 log copies/mL.

Lorsque la CV est < 5 log copies/mL, le choix entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB et la fonction rénale.

L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine < 80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est < 60 ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.

L'association abacavir/lamivudine ne doit être utilisée que chez des personnes non porteuses de l'allèle HLA B*5701.

Le choix du 3^e agent

Trithérapie avec IP comme 3^e agent

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des 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).

Atazanavir/r

L'atazanavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai CASTLE chez 833 patients naïfs, à la dose de 300/100 mg une fois par jour en association avec ténofovirDF/emtricitabine. En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité d'atazanavir a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour atazanavir/r [23; 24].

Darunavir/r

Le darunavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs, à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une CV initiale > 5 log copies/mL. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive et la tolérance lipidique sont meilleures [25; 26].

Lopinavir/r

Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg deux fois par jour. Un schéma en une prise par jour (800/200 mg x 1) a également eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), un essai ayant montré que ce schéma a la même efficacité immunovirologique que le schéma conventionnel, même si sa tolérance digestive (diarrhée) est significativement moins bonne [27].

En conclusion

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r ou darunavir/r si on choisit un IP/r comme 3^e agent.

Trithérapie avec un INNTI comme 3^e agent

L'efficacité de trithérapies avec INNTI a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Trois INNTI peuvent être utilisés dans des schémas de première ligne : efavirenz, névirapine et rilpivirine. Ce type de schéma a deux inconvénients principaux :

- le taux de résistance primaire aux INNTI (7,1 % en 2012 dans la cohorte Primo), qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre un tel schéma thérapeutique ;
- la faible barrière génétique du VIH vis-à-vis des INNTI, qui expose au risque de sélection rapide de virus résistants non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. L'étravirine reste habituellement actif sur les virus ayant des mutations de résistance aux INNTI de première génération. Cependant les mutations sélectionnées par l'exposition à la rilpivirine peuvent conférer une résistance croisée à l'étravirine (mutation au codon 138 de la transcriptase inverse, cf. chapitre « Résistance »).

Efavirenz

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/r : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz mais dans le bras lopinavir/r, il y avait une meilleure réponse immunologique, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [28].

L'essai ACTG 5202 a comparé en double aveugle efavirenz et atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec soit abacavir/lamivudine soit ténofovirDF/emtricitabine [20 ; 29]. Chez les patients ayant une CV < 100 000 copies/ml, il n'y avait pas de différence d'efficacité virologique entre atazanavir/r et efavirenz, que ce soit en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou avec abacavir/lamivudine. En association avec abacavir/lamivudine, l'atazanavir/r était mieux toléré que l'efavirenz. En association avec ténofovirDF/emtricitabine, l'augmentation des CD4 à S48 et S96 était meilleure avec atazanavir/r qu'avec efavirenz.

L'efavirenz expose à des effets indésirables neurosensoriels fréquents mais qui restent en général transitoires en début de traitement et peut induire un syndrome dépressif. Ces effets indésirables neurologiques pourraient être plus fréquents chez les sujets originaires d'Afrique ou d'Asie, plus souvent porteurs d'un variant non fonctionnel du CYP2B6 (CYP2B6*5), à l'origine de concentrations plasmatiques plus élevées [30]. Son utilisation est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'essai ENCORE 1 a récemment établi une efficacité virologique similaire de l'efavirenz administré à la posologie quotidienne de 400 ou 600mg/j (en association avec ténofovirDF/emtricitabine). [R Puls et al, IAS 2013, Kuala Lumpur, Malaisie, abstract WELBB01]

Névirapine

L'essai ARTEN a comparé en ouvert névirapine avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine, dans le respect des recommandations d'utilisation de névirapine chez le patient naïf (CD4 < 250/mm³ chez les femmes et < 400/mm³ chez les hommes, cf. ci-dessous). En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de la névirapine a été démontrée, que l'administration soit en deux prises de 200 mg ou en une prise de 400 mg par jour. La tolérance de la névirapine était un peu meilleure en termes de profil lipidique [31 ; 32].

La prescription de névirapine chez le patient naïf nécessite de respecter quelques règles pour diminuer le risque d'hypersensibilité : il convient de ne pas utiliser la névirapine si le nombre de CD4 est supérieur à 400/mm³ chez les hommes et 250/mm³ chez les femmes. Il faut commencer par une dose réduite de moitié pendant les deux premières semaines, c'est-à-dire 200 mg x 1/j, et surveiller les transaminases toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, au 3^e mois, puis régulièrement. Toutes ces contraintes font de la névirapine un médicament désormais difficilement utilisable en première ligne de traitement. Il est maintenant possible d'utiliser, après les deux premières semaines à 200 mg par jour, la forme à libération prolongée (400 mg en un comprimé par jour) dont

l'efficacité a été confirmée dans un essai randomisé en double aveugle de non-infériorité utilisant la forme standard de névirapine comme comparateur [33].

Rilpivirine

La rilpivirine a été évaluée à la dose de 25 mg une fois par jour dans deux essais randomisés en double aveugle contre efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine [34-36]. Dans l'analyse globalisée de ces deux essais, la non-infériorité de la rilpivirine en termes d'efficacité virologique a été démontrée à 96 semaines (pourcentage de patients ayant une CV < 50 copies à 96 semaines de 76 % et 77 % respectivement sous rilpivirine et efavirenz) [36]. Cependant, le taux de succès virologique était moins bon en cas de CV supérieure à 5 log copies/ml et de nombre de CD4 inférieur à 200 /mm³. En cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir après échec sous rilpivirine qu'après échec sous efavirenz. En revanche, les arrêts pour effet indésirable et l'aggravation du profil lipidique étaient moins fréquents sous rilpivirine que sous efavirenz.

La rilpivirine est coformulée en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 doit être faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine. Cette association a été évaluée dans un essai randomisé ouvert (essai STAR) contre un comprimé par jour de l'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz. Sa non-infériorité a été démontrée sur l'ensemble des patients étudiés, avec une supériorité de ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine en cas de CV à l'inclusion inférieure à 5 log copies/mL. Le taux d'échec virologique était identique dans les deux bras mais le taux de mutations de résistance à l'échec était plus élevé dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz en cas de CV à l'inclusion > 5 log copies/ml. La tolérance clinique et biologique était meilleure sous ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que sous ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (Cohen C, HIV11 Congress, Glasgow, 2012, abstract O425).

En conclusion

Si on choisit un INNTI comme 3^e agent pour l'instauration d'un premier traitement ARV, il est recommandé d'utiliser préférentiellement l'efavirenz ou la rilpivirine (si la CV avant l'initiation du traitement est inférieure à 5 log copies/mL pour cette dernière), chacun d'eux existant au sein d'une association fixe en un comprimé quotidien.

Trithérapie avec INI comme 3^e agent

Raltégravir

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des INI et s'administre en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg deux fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec le raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec l'efavirenz [37]. La rapidité de décroissance de la CV était plus importante avec le raltégravir qu'avec l'efavirenz [37 ; 38]. Le raltégravir n'a pas été comparé à un IP/r et n'a été évalué avec abacavir/lamivudine que dans un essai pilote non comparatif sur peu de patients [39]. Le risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique est plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r. La tolérance du raltégravir est globalement bonne mais des effets indésirables graves ont été rapportés de façon rare : éruption cutanée, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, dépression. Enfin, le prix du raltégravir reste plus élevé que celui des autres troisièmes agents actuellement disponibles.

Même si l'efficacité et la bonne tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine/raltégravir ont été démontrées dans un essai randomisé bien conduit, cette association n'est pas proposée comme un choix préférentiel en raison de son coût encore élevé en 2013 et de la nécessité de deux prises quotidiennes.

Elvitégravir/cobicistat

L'elvitégravir sera disponible sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant elvitégravir/cobicistat/ténofovirDF/emtricitabine (une AMM européenne a été délivrée le 28 mai 2013). L'elvitégravir dont la voie métabolique principale passe par le cytochrome P450 doit être utilisé en association avec le cobicistat, inhibiteur puissant de ce cytochrome. L'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat a été évaluée dans deux essais randomisés, l'un contre l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz [40], l'autre contre l'association ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r [41]. Les deux essais ont démontré la non-infériorité de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat en termes d'efficacité virologique, à S48 [42] comme à S96 (Zolopa A, HIV11 Conference, Glasgow, 2012, abstract O424a). La fréquence de sélection de virus résistants aux INI au diagnostic de l'échec virologique était faible dans les bras elvitégravir des deux essais, comparable à celle observée sous efavirenz mais un peu plus élevée que sous atazanavir/r. La tolérance clinique de l'association était bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant diarrhée, nausées et céphalées.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, entraînant une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG [43]. Cette élévation de créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle rend difficile la distinction avec les tubulopathies induites par ténofovir/DF, nécessitant une surveillance de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie régulièrement en début de traitement. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement < 35 µmol/l, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une toxicité rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale.

Les profils d'efficacité et de tolérance de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat sont comparables à ceux de ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz et ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r. Il aura l'avantage d'être disponible sous forme compacte en un comprimé par jour. Le manque de recul, la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et les possibles interactions liées au cobicistat en constituent les limites actuelles.

Dolutégravir

Le dolutégravir est un INI administré en une prise quotidienne de 50 mg sans potentialisateur pharmacologique. Il n'est pas encore commercialisé mi-2013, bien que disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans deux essais randomisés de phase 3 en double aveugle contre placebo : SPRING-2 et SINGLE. SPRING-2 comparait dolutégravir (50 mg une fois par jour) et raltégravir (400 mg deux fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 822 patients naïfs [44]. La non-infériorité virologique du dolutégravir à S48 a été démontrée. La fréquence et la nature des effets indésirables n'étaient pas différentes dans les deux bras, avec 2 % d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement. SINGLE comparait dolutégravir 50 mg + abacavir/lamivudine avec l'association fixe de référence ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz chez 831 patients naïfs (Walmsley S., 52nd ICAAC, San Francisco, 2012, abstract H-556b). L'essai a démontré la supériorité virologique à S48 de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine. En termes de tolérance, il y a eu significativement moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable ou de décès dans le bras dolutégravir/abacavir/lamivudine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (2 % vs 10 %). Dans aucun de ces deux essais, il n'a été observé de sélection de mutations de résistance aux INI ou aux INTI dans les situations d'échec virologique.

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10 %, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol [45]. Dans les essais SINGLE et SPRING-2, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

En conclusion

L'efficacité et la bonne tolérance d'élvitégravir/cobicistat en association fixe avec ténofovirDF/emtricitabine et du dolutégravir en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine ont été démontrées dans des essais randomisés. Le groupe d'experts n'émet pas de recommandations en 2013 sur ces options thérapeutiques nouvelles qui ne sont pas encore disponibles et dont le prix n'est pas connu.

Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral

Femmes

Il faut s'informer sur le désir de grossesse avant d'initier un traitement ARV chez une femme :

- s'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'efavirenz (Sibuide J, 20th CROI, Atlanta, 2013, abstract 81), du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la névirapine, et de l'absence d'expérience avec rilpivirine en début de grossesse;
- en l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une méthode contraceptive ou ménopausée, il faut vérifier les interactions potentielles entre les contraceptifs œstro-progestatifs oraux (cf. annexe du rapport), dont l'efficacité peut être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou l'exposition majorée avec les IP sans ritonavir (atazanavir) avec une toxicité majorée (risque thrombo-embolique).

Primo-infection

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de ténofovirDF/emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3^e agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection, même s'il n'existe pas d'essai d'efficacité avec les molécules plus récentes (darunavir/r ou atazanavir/r). Il n'existe pas d'essai avec le raltégravir utilisé comme 3^e agent. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. L'utilisation de schémas intensifiés est actuellement en cours d'évaluation et n'est pas recommandée. Un chapitre spécifique de ce rapport d'experts est consacré à la primo-infection.

Immunodépression profonde (CD4<200/mm³) sans infection opportuniste identifiée

Le choix repose sur les mêmes options que celles proposées chez les personnes asymptomatiques, en tenant compte du fait que le niveau bas de CD4 est généralement associé à une CV élevée. La question se pose d'intensifier le traitement avec un 4^e agent pour diminuer plus rapidement la réplication virale, avec l'objectif d'une restauration immunitaire plus rapide. Les essais ayant testé des quadrithérapies associant à deux INTI un IP et un INNTI n'ont pas montré de bénéfice par rapport à une trithérapie, mais ont conclu à des effets indésirables plus fréquents. Plus récemment, chez des patients asymptomatiques ayant moins de 100 CD4/mm³ ou symptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, l'essai randomisé ANRS APOLLO a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle n'améliorait pas la restauration des CD4 malgré une meilleure réponse virologique à 6 mois [46]. Des essais d'intensification de trithérapie comportant un IP/r sont

en cours en 2013 dans des situations particulières, dont l'essai ANRS OPTIMAL destiné aux patients au stade Sida ou asymptomatiques mais très immunodéprimés.

Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure

Le choix repose sur les mêmes options en tenant compte des niveaux de CD4 et de CV, des effets indésirables immédiats et des interactions possibles entre le traitement de l'infection opportuniste et le traitement ARV (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3^e agent sont, l'efavirenz à dose standard (600 mg/j) ou le raltégravir à dose standard (400 mg x 2/j). La prescription d'un IP/r impose de remplacer la rifampicine par la rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours). La prescription d'autres ARV (rilpivirine, étravirine ou elvitégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec rifampicine ou rifabutine.

Dans les infections opportunistes autres que la tuberculose, le choix du 3^e agent procède de la même démarche que chez les patients très immunodéprimés. Le risque d'interactions entre certains traitements anti-infectieux et ARV constitue une indication de dosage des concentrations des ARV à visée d'adaptation posologique.

Personnes hémophiles

Une augmentation modérée du risque hémorragique a été décrite avec certains IP (indinavir, ritonavir, lopinavir, tipranavir), chez des hémophiles vivant avec le VIH. Le mécanisme reste inexpliqué. Il a cependant pu être montré, chez le volontaire sain, que le tipranavir peut inhiber l'agrégation plaquettaire (effet réversible 24 heures après la dernière dose), sans effet sur le temps de saignement, les facteurs de la coagulation, ou la fibrinolyse [47]. Cet effet explique le risque d'hémorragies intracrâniennes lié au tipranavir indépendamment de toute anomalie de l'hémostase. Cet effet n'a pas été observé avec les IP/r actuellement utilisés (darunavir/r ou atazanavir/r) qui peuvent être utilisés sans précautions particulières chez les hémophiles.

Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse

Le traitement ARV est indiqué chez tout patient atteint de néoplasie, sans délai, en prenant en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les ARV et la chimiothérapie anticancéreuse (cf. chapitre « Cancers »).

Personnes transplantées

La situation où l'on initie un traitement ARV chez un patient transplanté est rare ; c'est habituellement la situation inverse qui est rencontrée, à savoir la transplantation chez un patient recevant déjà un traitement ARV (cf. chapitres « Co-infections » et « Suivi de l'adulte »).

Les points importants à considérer sont :

- le risque pour l'organe transplanté en cas de déficit fonctionnel (par exemple, ténofovirDF et insuffisance rénale chez le transplanté rénal) ;
- l'existence de nombreuses interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les ARV (cf. annexe du rapport), qui entraînent une augmentation de la toxicité de certains immunosuppresseurs.

Ces interactions seront prises en compte en cas d'introduction d'ARV chez un transplanté. Dans cette situation, le suivi de l'infection par le VIH doit être rapproché, en lien avec l'équipe de transplantation, avec adaptation posologique des immunosuppresseurs au vu de leurs concentrations sanguines (cf. annexe du rapport). L'essai ANRS LIVERAL a montré la bonne tolérance de raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique, ainsi que la persistance de la réponse virologique et la stabilité des caracté-

ristiques pharmacocinétiques du raltégravir. L'essai ANRS TREVE étudie actuellement le raltégravir chez l'insuffisant rénal candidat à la transplantation.

Personnes à risque cardiovasculaire élevé

Diverses études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains ARV et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, est discuté pour l'abacavir, inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz [48]. Les données manquent encore pour l'atazanavir/r et le darunavir/r.

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

Personnes à risque rénal

Les recommandations relatives à l'adaptation de dose pour les ARV éliminés par voie rénale sont regroupées dans l'annexe 2 de ce chapitre. Lorsqu'il existe une alternative, il est recommandé de ne pas débiter un traitement avec ténofovir DF chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 80 ml/min.

Personnes à risque hépatique (cf. chapitre « Co-infections par le VHB et le VHC »)

Le risque d'hépatotoxicité est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec les INTI (hors stavudine et didanosine qui ne doivent plus être utilisés), le raltégravir, et l'enfuvirtide, et ne semble pas majoré avec le maraviroc. Le critère premier de choix des ARV doit rester l'efficacité attendue, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte dans la réflexion. Les adaptations de dose chez les personnes cirrhotiques sont rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des ARV, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité mais aussi à une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être systématique, particulièrement chez les patients cirrhotiques.

Chez les personnes co-infectées par le VHB (Ag HBs positif ou Ac anti-HBc isolé), sauf contre-indication, le traitement ARV doit comporter du ténofovirDF (généralement avec de la lamivudine ou de l'emtricitabine) en raison de son activité anti-VHB.

Chez les personnes co-infectées par le VHC, le traitement ARV devra prendre en compte les interactions pharmacologiques attendues avec les médicaments anti-VHC si une indication de traitement de l'hépatite C est envisagée à court terme (cf. annexe du rapport). Un traitement par zidovudine majore le risque d'anémie en association avec interféron-ribavirine. Il est possible d'utiliser dans ce cas la lamivudine, l'emtricitabine, le ténofovirDF et l'abacavir.

Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution

Le risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des ARV (cf. annexe du rapport). Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. À l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et certaines benzodiazépines métabolisées par le cytochrome CYP3A4) [49].

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

L'objectif du suivi est de vérifier l'efficacité immunovirologique et la tolérance du traitement ARV. Les visites sont rapprochées les 6 premiers mois, puis espacées en fonction du statut à l'initiation du traitement et de comorbidités susceptibles d'interférer avec la tolérance et/ou la réponse au traitement. Les recommandations relatives au calendrier des examens paracliniques sont présentées dans le chapitre « Suivi ».

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du STP pour individualiser et optimiser la dose de certains ARV. Le rationnel en a été développé dans des revues générales il y a quelques années, sans données nouvelles dans des essais randomisés validant cette approche [50].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique étroite (cf. annexe 3 de ce chapitre). Mieux comprendre les relations concentration/efficacité et concentration/toxicité doit rester un objectif de recherche, en particulier pour les nouveaux ARV.

Indications

Suivi d'un nouveau traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (**BIII**) dans certaines situations pour adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer ou prévenir la toxicité pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue ; notamment dans les cas de polymédication avec un ou plusieurs produits, médicamenteux ou non, avec ou sans ordonnance ;
- en cas d'insuffisance hépatique et chez les personnes co-infectées par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases ;
- chez les personnes ayant un index de masse corporelle anormal ;
- chez l'enfant en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM en pédiatrie et lorsque le virus présente des mutations de résistance (cf. chapitre correspondant) ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations, lorsque l'initiation du traitement a lieu pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec virologique. L'augmentation systématique de la posologie n'est pas recommandée (cf. également chapitre « Grossesse ») ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale (ténofovir/DF).

Échecs virologiques

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la CV est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une CV indétectable (**AIII**). Si la concentration est basse, un défaut d'observance, une malabsorption ou une interaction médicamenteuse devront être recherchés.

Toxicité (effets indésirables)

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolyse hépatique et IP, tubulopathie et ténofovir/DF) (**BII**). On ne sait pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme ; le risque de diminution d'activité ARV après diminution de la dose doit être évalué.

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 (lors de monoprise et si celle-ci a lieu le soir, le prélèvement sera réalisé

12 h après la prise et la concentration résiduelle extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'ARV), en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du pic de concentration (voisin de la 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 ARV, 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, qui prendra en compte 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 ARV a été augmentée ou diminuée, selon les résultats de dosages plasmatiques, une mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante (un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé).

Les dosages des INNTI et des IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance [CLHP] ou chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse [LC-MS/MS]) et sont codifiés à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance-maladie (code NABM 4117 B120).

La mise au point et la validation d'une technique de dosage restent du domaine de laboratoires spécialisés qui doivent participer une évaluation externe de la qualité.

Limites et conditions d'interprétation

Chez des personnes en succès thérapeutique la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP peut être importante [51], y compris dans des situations clinicobiologiques stables. La fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises est d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. L'absence de relation concentration-effet dans la zone des concentrations rencontrées en thérapeutique rend difficile l'optimisation de la posologie pour certains ARV. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les personnes dont la CV est indétectable.

À partir d'un travail réalisé par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique, l'annexe 3 de ce chapitre résume les zones de concentrations observées à la posologie recommandée, les concentrations résiduelles associées à une meilleure réponse virologique et/ou à la survenue d'effets indésirables et indique le niveau de preuve des valeurs cibles mentionnées comme efficaces et peu toxiques pour des patients infectés par une souche de virus sauvage.

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée et discutée avec le patient pour qu'il y adhère pleinement sans crainte.

Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique

Lorsqu'une personne prenant un traitement ARV est en succès virologique (CV inférieure au seuil de quantification), que ce soit après une première ligne d'ARV, ou un traitement de relais, une optimisation thérapeutique peut lui être proposée. Le but est d'améliorer la qualité de vie, favoriser l'observance sur le long terme et ainsi prévenir la survenue d'un échec virologique.

L'optimisation recouvre les notions de réduction du nombre de prises et/ou du nombre total de comprimés quotidiens, la correction d'effets indésirables en rapport avec l'un des ARV du traitement en cours, la prévention d'une toxicité à long terme des ARV, ou encore la gestion du risque éventuel d'interactions médicamenteuses.

Elle concerne aussi les personnes prenant des médicaments ARV ne correspondant plus aux standards actuels d'efficacité, tolérance et simplicité (*cf.* ci-dessous), même si cette situation devient rare.

De manière générale, l'optimisation est nettement plus simple chez une personne n'ayant jamais eu d'échec virologique parce qu'il y a en général plusieurs options disponibles. Elles sont plus limitées lorsque le traitement est efficace après un ou plusieurs échecs virologiques. Une simplification peut parfois être envisagée (à discuter en réunion pluridisciplinaire) afin d'éviter une lassitude et donc prévenir un nouvel échec. Dans cette situation, il faut s'assurer que le traitement allégé comporte au moins deux ARV pleinement actifs. Il convient de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB chez les personnes co-infectées VIH/VHB.

Cas particulier : restauration immunitaire suboptimale

Une situation particulière est celle des personnes en succès virologique ayant une restauration insuffisante de leur nombre de CD4 (< 200/mm³ après 2 ans de traitement, ou <350/mm³ après plus de 4 ans de traitement) [52; 53]. Cette restauration immunitaire insuffisante est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, y compris chez les personnes qui avaient plus de 250 CD4/mm³ avant l'instauration du traitement ARV [54-56]. Dans cette situation, il est recommandé de maintenir une surveillance biologique semestrielle. Des essais d'optimisation thérapeutique tels que ceux étudiant l'ajout de maraviroc au traitement ARV n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [57].

Changement d'INTI

La majorité des associations d'ARV actuelles comportent deux INTI et un 3^e agent. Les INTI de première génération exposent à une plus grande toxicité, notamment mitochondriale (lipodystrophie, stéatose hépatique...). C'est pourquoi il convient de les remplacer par les INTI plus récents, par ailleurs disponibles en associations fixes en un seul comprimé (ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine). La stavudine ne doit plus être utilisée. Il est fortement recommandé de remplacer la didanosine et la zidovudine.

Changement du 3^e agent

Lorsque le 3^e agent est un IP/r, il peut être modifié en cas d'intolérance, ou en prévention de la toxicité à long terme.

Changement d'IP/r

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont, par rapport aux IP/r plus anciens, une plus grande simplicité de prise (1/jour, moindre nombre de comprimés, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. En l'absence d'échec antérieur à un traitement comportant un IP/r, il est facile de substituer un ancien IP/r par le darunavir/r ou l'atazanavir/r.

L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir peut aussi être envisagée, à la dose de 400 mg/j. L'objectif est d'améliorer la tolérance du traitement par le retrait du ritonavir (hyperbilirubinémie, troubles digestifs, hyperlipémie). Le maintien de l'efficacité virologique a été démontré jusqu'à 144 semaines [58], associé à une amélioration des paramètres lipidiques [58 ; 59]. Dans la pratique, il faut s'assurer de la pleine efficacité de l'association de l'atazanavir et des INTI (génotypes de résistance antérieurs, antécédent d'échec sous IP/r) ; un STP est recommandé en cas d'association avec le ténofovir/DF qui peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'atazanavir.

Remplacement de l'IP/r par un INNTI

Plusieurs essais randomisés ont montré l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique, avec l'efavirenz ou la névirapine, mais pas avec l'étravirine. Le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine a été évalué dans un essai randomisé ouvert de non-infériorité chez 476 patients en succès virologique depuis plus de 6 mois sous une 1^{re} ou 2^e ligne de trithérapie associant deux INTI et un IP/r. Les patients du bras intervention recevaient l'association fixe rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine en un comprimé par jour, les patients du bras témoin poursuivaient leur traitement en cours au moment de l'inclusion. La non-infériorité a été démontrée. Le taux d'échec virologique était plus faible dans le bras rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine (0,9 %) que dans le bras témoin. Ces stratégies ont l'avantage de simplifier le traitement, notamment en termes de nombre de comprimés, d'améliorer la tolérance (digestive, lipidique et cardiovasculaire sur le long terme pour la névirapine). Il est indispensable de vérifier que les INTI qui seront associés à l'INNTI restent pleinement actifs (analyse du passé thérapeutique, recherche de répllication virale sous INNTI et analyse ou réanalyse des génotypes de résistance disponibles). L'instauration de la névirapine en switch chez des patients en succès virologique ne nécessite pas les mêmes précautions relatives au nombre de CD4 qu'à l'introduction d'un premier traitement [60].

Remplacement de l'IP/r par le raltégravir

La substitution de l'IP/r par le altégravir permet aussi de simplifier le régime thérapeutique en cours, d'améliorer la tolérance (lipidique), mais nécessite deux prises par jour et impose, comme pour les INNTI, de s'assurer de l'absence de mutations de résistance aux INTI pris par le patient, en raison du risque d'échec virologique observé lorsque les ARV associés ne sont pas pleinement actifs [61 ; 62].

Changement de l'IP/r par le maraviroc

Les données sur cette stratégie sont très limitées [63]. Il n'est donc pas possible de faire des recommandations actuellement.

Schémas sans INTI

Monothérapies d'IP/r

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Elles ont principalement étudié le lopinavir/r et le darunavir/r. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1 189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours [64]. Cependant la différence d'efficacité était faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r ; la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la réintroduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93 % des cas.

Un premier essai mené avec atazanavir/r en monothérapie de maintenance a montré la survenue de cinq échecs virologiques après l'inclusion de 15 patients, conduisant à l'arrêt de l'étude [65]. Une étude observationnelle dans la cohorte FHDH (529 patients en monothérapie de maintenance par darunavir/r (148), lopinavir/r (312) ou atazanavir/r (69)) a confirmé un risque d'échec virologique plus élevé sous atazanavir/r [66].

Ces différentes études ont permis d'identifier les facteurs associés avec le maintien du succès virologique sous monothérapie d'IP/r : utilisation de lopinavir/r ou de darunavir/r, absence d'échec virologique antérieur sous IP, durée prolongée du succès virologique sous trithérapie, ADN-VIH bas ($< 2,3 \log/10^6$ PBMC) et bonne observance du traitement.

Cette stratégie peut se discuter au cas par cas.

Association IP/r + raltégravir

L'association du raltégravir à l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, a été évaluée dans quelques études pilotes. L'atazanavir étant un inhibiteur de l'UGT 1A1, voie métabolique du raltégravir, il en résulte une interaction positive entre ces deux ARV. Une étude pilote menée chez 25 patients, a évalué raltégravir 400 mg x 2 + atazanavir 300 mg x 2 pendant quatre semaines puis raltégravir 800 mg + atazanavir/r 300/100 mg 1 fois/j, chez des patients prétraités en succès. Le traitement est virologiquement efficace chez tous les patients, mais les concentrations plasmatiques des deux ARV sont très variables, moins bonnes pour le raltégravir en une prise/j et pour atazanavir sans ritonavir [67]. Deux essais randomisés sont en cours de réalisation actuellement (KITE, HARNESS). Il n'est pas possible de faire des recommandations sur cette association tant que les résultats de ces essais ne sont pas disponibles.

Association IP/r + maraviroc

L'évaluation pharmacocinétique de l'association maraviroc (150 ou 300 mg 1 fois/j) + darunavir/r 800/100 mg 1 fois/j, montre un profil pharmacocinétique intéressant, notamment à la posologie de 300 mg/j, similaire au maraviroc 300 mg deux fois/j associé à ténofovir/emtricitabine [68]. Deux essais randomisés sont en cours de réalisation actuellement (MARCH et GUSTA). Il n'est pas possible de faire des recommandations sur cette association tant que les résultats de ces essais ne sont pas disponibles.

Schémas sans INTI ni IP

Association raltégravir + maraviroc

L'essai ANRS ROCnRAL (Katlama C, 20th CROI, Atlanta, 2013, abstract 566) a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une CV < 50 copies/mL (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant deux INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de cinq échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans trois cas, un changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et deux effets indésirables graves. Cette association ne peut donc pas être recommandée.

Associations INI + INNTI

Le switch en succès pour les associations raltégravir + névirapine et raltégravir + étravirine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives. Il n'est pas possible de recommander ce type d'association tant que ne seront pas disponibles des résultats d'essais thérapeutiques randomisés.

Interruptions du traitement ARV

L'interruption d'un traitement ARV efficace est déconseillée, car elle est presque toujours suivie d'un rebond de réplication virale à l'origine d'une baisse significative des CD4 (d'autant plus rapide et profonde que le nadir des CD4 était bas) et d'une majoration du risque de survenue de manifestations cliniques, de maladies opportunistes et de décès [69 ; 70]. De plus, cette situation expose au risque de transmission sexuelle du VIH.

La question d'un arrêt bref des ARV (quelques jours) peut cependant se poser, lors d'un événement intercurrent aigu ou d'une impossibilité de prendre les médicaments par voie orale (intervention chirurgicale par exemple). Dans ces situations, l'ensemble des ARV doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps, dès que possible. Avec les INTI de 2^e génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine abacavir)

qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

Prise en charge des situations d'échec virologique

L'objectif du traitement ARV doit être en toute situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après échecs multiples) l'obtention et le maintien d'une CV < 50 copies/mL.

Définitions

La non-réponse au traitement se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log un mois après l'introduction du premier traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.

L'échec initial se définit comme la persistance d'une CV détectable (confirmée > 200 copies/mL et confirmée > 50 copies/mL respectivement 6 et 12 mois après l'instauration du traitement). Le délai pour l'obtention d'une CV indétectable (< 50 copies/mL) est d'autant plus long que le niveau de la CV à l'instauration du traitement est élevée.

Le rebond virologique se définit comme une remontée de la CV > 50 copies/mL après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Le *blip* de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/mL). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilité de la technique de détection, correspond habituellement à un accident réplikatif ponctuel, souvent secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

Suivant les seuils des techniques de CV, certains patients présentent des CV faibles mais quantifiables (> 20 copies/mL) et répétables. Les conséquences et la conduite à tenir sont décrites dans le paragraphe «Réplication virale faible (détectable < 200 c/ml)».

Évaluation d'un échec virologique

Devant toute situation d'échec virologique, il convient de :

- confirmer l'échec virologique : toute CV détectable doit être contrôlée rapidement ; une 2^e mesure détectable confirme l'échec et le distingue d'un blip ;
- mesurer les CD4, en vérifier le nadir, évaluer l'état clinique du patient ;
- évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ; difficultés psychologiques ; troubles neuro-cognitifs ; addictions ; précarité sociale... ;
- réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses et respect des horaires de prise, notamment vis-à-vis des repas ; recherche d'interactions médicamenteuses ; dosages des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV ;
- reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents : tolérance des traitements antérieurs ; échecs virologiques des régimes thérapeutiques antérieurement reçus. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI, un INI, ou lamivudine/emtricitabine, il faut considérer qu'il existe une résistance à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique ;
- effectuer un bilan des résistances en colligeant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs et réaliser un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique, comportant toujours l'analyse des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase et selon les cas l'analyse des gènes de l'intégrase ou de l'enveloppe dans la région gp41 en cas d'exposition antérieure respectivement aux INI ou aux IF. Un test de tropisme peut

également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des iCCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprétés selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (www.hivfrenchresistance.org). Il n'est pas recommandé de réaliser un test phénotypique de résistance. En cas de CV < 1 000 copies/mL, des difficultés d'amplification de l'ARN VIH sont prévisibles et la concentration préalable d'un volume plus important de plasma peut être réalisée pour augmenter la sensibilité du test. En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, on peut envisager, après concertation avec le virologue, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique. Un seul profil de mutations de résistance effectué à partir de l'ADN-VIH est toutefois moins informatif que celui obtenu en cumulant l'ensemble des génotypes de résistances effectués à partir du virus plasmatique lors des échecs précédents; on doit donc tenir compte des mutations identifiées mais on ne peut exclure l'existence de mutations non détectées. C'est pourquoi, il est indispensable de tenir compte des résultats de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement (génotype cumulé). Les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs doivent être réinterprétés à l'aide de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS.

Les conséquences et la conduite à tenir devant un échec virologique diffèrent selon le niveau de répllication virale.

Conduite à tenir en cas d'une répllication virale faible (charge virale < 200 copies/mL)

Les conséquences d'une répllication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 copies/mL ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de répllication > 200 copies/mL. Il en est de même pour les répllications faibles au-dessus des seuils de détection les plus bas des techniques actuellement utilisées en routine (actuellement 20 copies/mL, Roche V2.0). Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours. Si le patient reçoit un traitement comportant des ARV à faible barrière génétique (lamivudine ou emtricitabine, INNTI, INI), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de répllication virale et sa durée [71 ; 72]. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le patient reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs [73].

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (*cf. supra*) doivent être corrigées : notamment renforcement de l'observance; adaptation de dose, guidée par les résultats des dosages pharmacologiques; correction d'une interaction pharmacologique. En cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. En cas de persistance de la répllication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/mL et que le patient reçoit un traitement par INNTI ou INI, une modification de traitement doit être envisagée pour prévenir la sélection de nouvelles mutations. Dans cette situation, un génotypage de résistance n'est le plus souvent pas réalisable à ce niveau de répllication virale résiduelle <200 copies/mL du fait d'échecs d'amplification (55 % d'échec d'amplification quand la CV est comprise entre 51 et 500 copies/mL) [74]. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (charge virale > 200 copies/mL)

La persistance d'une répllication virale > 200 copies/mL sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance et à une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH.

Une intervention rapide est nécessaire quel que soit le niveau de CD4. En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique doivent être corrigées (*cf. supra*). La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention rapide pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement par INNTI ou INI, en raison du risque de diminution de l'efficacité des médicaments de seconde génération de ces classes. Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée.

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif de contrôler la répllication virale (CV < 50 copies/mL) peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les personnes avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques.

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

Peut être considéré comme actif un ARV :

- appartenant à une classe non encore utilisée;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg; plus rarement le tipranavir/r; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment efficace même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine);
- le raltégravir;
- le dolutégravir 50 mg deux fois par jour (disponible en ATU nominative) pour les patients dont les virus présentent des mutations de résistance au raltégravir [75]. Récemment, l'essai SAILING a retrouvé une supériorité virologique du dolutégravir (50mg X 1/j) comparé au raltégravir (400mg X 2/j), chez des patients en échec et naïfs de traitement par inhibiteurs d'intégrase [P. Cahn et al, IAS 2013, Kuala Lumpur, Malaisie, abstract WELBB03; Lancet, 2013 Jul. 3 (Epub ahead of print)];
- le maraviroc, à condition qu'un test de tropisme réalisé au moment de l'échec ne retrouve pas de virus utilisant le corécepteur CXCR4;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable);
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + 184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'ARV ne se justifie probablement plus lorsque d'autres ARV pleinement actifs sont disponibles (essai OPTIONS, Tashima K, 20th CROI 2013, Abstract 153LB). Tous les essais cliniques réalisés avec les nouveaux ARV au cours de la période 2002-2009 ont comporté un traitement optimisé avec INTI, suggérant leur possible contribution à l'efficacité observée. Compte tenu de leur bonne tolérance et de leur facilité d'utilisation, le maintien de lamivudine ou emtricitabine en présence de la mutation M184V peut être envisagé pour maintenir une moindre capacité répllicative du virus.

Dans l'essai TRIO, l'association de darunavir/r (600/100 mg x 2/j), étravirine et raltégravir, avec ou sans INTI et enfuvirtide, a permis d'obtenir une CV < 50 copies/mL chez 86 % des patients à la 48^e semaine.

En cas de CV < 4 log copies/mL, un changement partiel comportant au moins deux médicaments actifs, dont un IP/r, peut être suffisant [76 ; 77].

Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque < 1 % de patients présentent des virus résistants à tous les INTI et IP 74. Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour ces patients d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU, doit être recherchée.

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, afin d'obtenir une concentration efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique. L'utilisation de foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un traitement ARV non pleinement efficace [78].

Dans ces situations de multi-échec, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (**AIII**).

Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Perspectives

Nouveaux marqueurs de suivi biologique

Réservoirs

Les réservoirs de VIH sont constitués de cellules T CD4 infectées latentes présentes dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme [79].

La quantification des réservoirs par la mesure de l'ADN VIH total dans les cellules du sang périphérique peut être faite par technique de PCR en temps réel [80]. Les résultats sont généralement exprimés par le nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells [PBMC]). En l'absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 4,5 à 5 log copies/10⁶ PBMC, en particulier en primo-infection et au stade de Sida [81-83]. Les valeurs les plus faibles (< 2 log copies/10⁶ PBMC) sont observées chez les personnes « HIV controllers » [84]. Le niveau d'ADN VIH est caractéristique de chaque patient dès la primo-infection ; un taux élevé d'ADN VIH est associé à un risque élevé de progression vers le Sida, vers un nombre de CD4 < 200/mm³ et vers le décès et ce indépendamment de l'ARN VIH et du nombre de CD4. La valeur prédictive de ce marqueur est démontrée en phase chronique [85] et en primo-infection [86]. Sous traitement ARV initié en phase chronique, on observe une diminution modeste du niveau d'ADN VIH durant la première année, suivie d'une longue phase de stabilité de l'ADN VIH même après plusieurs années de contrôle de la réplication du VIH [87]. Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique [7]. L'essai SALTO a permis de démontrer la valeur prédictive d'un taux d'ADN VIH bas sur le risque de rebond virologique après l'arrêt des traitements institués en phase chronique d'infection [88]. Un niveau d'ADN VIH bas (<2 log copies/million PBMC) a également été décrit chez des personnes présentant un contrôle de la réplication virale après l'arrêt de traitement initié en primo-infection [7 ; 89].

Le marqueur ADN VIH était jusqu'à présent réservé aux protocoles de recherche. Il pourra s'avérer de plus en plus utile dans diverses circonstances cliniques. En effet, il peut être intéressant de connaître le niveau d'ADN VIH lorsqu'est envisagé un allègement, un changement ou une simplification du traitement.

Charge virale ultrasensible

La mesure de la CV à l'aide d'une technique ultrasensible avec un seuil de détection d'une copie/ml a permis de démontrer la présence d'une virémie résiduelle chez près de 50 % des patients sous traitement ayant une CV plasmatique inférieure au seuil de détection des tests actuellement commercialisés [90]. Cette virémie résiduelle peut être observée avec les techniques actuelles de mesure de la CV (signal positif sous le seuil de quantification de la technique, détecté, mais non quantifiable). Le risque de survenue d'un échec virologique semble plus important dans cette situation que lorsqu'aucun signal PCR n'est détecté [91 ; 92]. Dans ces situations une intensification thérapeutique pourrait se discuter ; cependant, cette approche n'a pas été validée par des essais cliniques.

Marqueurs d'activation cellulaire et d'inflammation

L'activation du système immunitaire induite par le VIH et majorée par le déficit immunitaire est associée à différents risques cliniques : cardiovasculaire, rénal, hépatique, néoplasique, osseux... Ainsi, en l'absence de traitement, le niveau d'activation cellulaire mesuré par les marqueurs CD38 et HLA-DR (approché par la mesure des lymphocytes T CD8+ et par le rapport T CD4/CD8) est généralement corrélé au niveau de CV. Le niveau de différents marqueurs d'inflammation (CRPus, D-Dimères, cytokines) ou reflétant l'activation monocyttaire (CD14s, CD163s) a été associé à la morbidité, voire pour le CD14s, à la mortalité des personnes vivant avec le VIH. La persistance de l'inflammation et/ou de l'activation cellulaire sous traitement même efficace virologiquement limite la restauration immune. C'est dans ces situations que la mesure de la CV ultrasensible pourrait apporter un argument en faveur d'une réplication virale résiduelle, et faire discuter d'une intensification thérapeutique, après validation de cette approche par des essais cliniques.

Perspectives thérapeutiques

Concept de contrôle viral post-arrêt de traitement

Ce concept aussi appelé guérison fonctionnelle ou rémission a été rapporté récemment. L'étude ANRS Visconti a montré qu'un contrôle spontané de la réplication virale après arrêt du traitement ARV depuis plus de 8 ans était possible chez 10 à 15 % d'un groupe de patients ayant reçu un traitement ARV très précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant plusieurs années. Ces patients présentent un niveau d'ADN VIH particulièrement bas au moment de l'arrêt du traitement [89]. Ce pourcentage est plus élevé que celui des « HIV controllers » (0,1 %) et les patients dans cette situation n'ont pas le profil génétique particulier observé chez les « HIV controllers » (surexpression des allèles HLA-B*27 et HLA-B*57).

L'observation très récente du « bébé du Mississippi », enfant née d'une mère infectée par le VIH n'ayant pas eu de traitement ARV pendant sa grossesse et ayant reçu une trithérapie ARV le lendemain de sa naissance est venue renforcer le concept de guérison fonctionnelle. Ce traitement ARV a en effet été interrompu quelques semaines plus tard et à l'âge de 18 mois l'enfant présentait un contrôle de la réplication de la VIH sans traitement ARV (Persaud D, CROI 2013, abstract 48LB).

Ces données nouvelles constituent un argument en faveur de l'instauration précoce du traitement ARV lorsqu'on diagnostique une primo-infection, mais ne permettent pas d'émettre aujourd'hui des recommandations en termes d'arrêt du traitement ARV chez des personnes traitées depuis la primo-infection.

Concept d'éradication virale

- Des perspectives d'éradication virale sont envisagées à l'aide de nouvelles approches :
- thérapies ciblant l'élimination de cellules infectées, par activation de la latence virale (à l'aide d'activateurs de la transcription, d'activateurs de NF- κ B, de modificateurs de la chromatine);
 - thérapies cellulaires et géniques visant à induire une résistance cellulaire au VIH (allogreffe de moelle, que le greffon provienne d'un donneur ayant la délétion Δ 32 sur le gène codant le CCR5 [93] ou non [94]);
 - thérapies associant éventuellement une vaccination thérapeutique.

Les premiers essais cliniques sont en cours, utilisant des agents qui activeraient les cellules latentes infectées, comme les inhibiteurs d'histone deacétylase, pour réduire le nombre de cellules réservoirs (Elliot J, CROI 2013, abstract 50LB).

Médicaments génériques et considérations médico-économiques

Les médicaments génériques ont une AMM délivrée par les autorités de santé (ANSM). Il est précisé par le Code de la santé publique (CSP, article L. 5121-15) « qu'une spécialité générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et que la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Les excipients, dépourvus d'activité thérapeutique, peuvent être différents entre le médicament générique et le médicament original, dès lors qu'ils ne modifient pas la biodisponibilité du principe actif. Il existe donc quatre types de médicaments génériques, ceux qui sont identiques à la référence car fabriqués sur la même chaîne de fabrication, les copies conformes de la spécialité de référence fabriquée par un autre laboratoire, les génériques essentiellement similaires qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, mais des excipients différents et enfin, les apparentés aux essentiellement similaires dont la forme pharmaceutique orale ou le principe actif (sels, esters...) sont différents. Les exigences réglementaires en termes de qualité du produit fini, sont identiques à celles de la forme de référence.

La décote de prix d'un médicament générique est depuis 2012 de 60 % par rapport à la forme de référence. À l'hôpital les prix sont libres, mais dès lors qu'il existe des génériques, la prise en stock d'une forme pharmaceutique d'un médicament doit faire l'objet d'une procédure d'appel d'offres. Pour les médicaments rétrocédés à l'hôpital aux patients ambulatoires, le prix de remboursement (prix CEPS) est fixé et il est très probable qu'avec l'arrivée des génériques, ce prix sera revu à la baisse. En ville, les médicaments génériques sont substituables par le pharmacien, dès lors que le prescripteur ne s'y oppose pas (par la mention « non substituable » sur l'ordonnance), que la spécialité de substitution appartient au répertoire des groupes génériques approuvés par l'ANSM et que la substitution n'entraîne pas un surcoût pour l'Assurance-maladie. À l'hôpital, il est très probable qu'à la mise à disposition d'un générique, le médicament de référence ne sera plus disponible, sauf si son prix est compétitif par rapport à celui du générique.

Une demande d'AMM pour un médicament générique peut être déposée à l'ANSM au terme d'un délai de 8 ans à partir de l'octroi de la première AMM européenne du médicament de référence. Les ARV génériques qui ont actuellement une AMM sont la lamivudine, la zidovudine, la forme combinée lamivudine/zidovudine et la névirapine (forme à libération immédiate uniquement). La lamivudine et l'association zidovudine/lamivudine sont commercialisés depuis avril 2013, la névirapine à forme libération immédiate depuis juin 2013. Des génériques d'efavirenz devraient être disponibles courant 2014.

Les médicaments génériques sont présents à l'hôpital depuis longtemps, y compris dans le domaine des médicaments anti-infectieux. Ainsi la substitution d'un médicament combiné associant trois spécialités pharmaceutiques par les médicaments génériques pourrait être envisagée du fait de l'avantage économique de la prescription de génériques. Par exemple l'association efavirenz (Gé) + Truvada® (126+520 =646 €) permettrait une diminution de prix de 100 € par mois par rapport à Atripla® (746 €), avec la prise de deux comprimés au lieu d'un. Par exemple aussi, la proposition de remplacer l'Atripla® par l'association efavirenz (Gé) + lamivudine (Gé) + Viread® permettrait une réduction de prix de 182 € par mois, avec la prise de trois comprimés au lieu d'un et la substitution d'emtricitabine par lamivudine, dont l'activité est considérée comme équivalente. Dans les pays à ressources limitées, des génériques de nombreux médicaments ARV sont déjà disponibles, et leur utilisation ne semble pas avoir d'impact négatif sur la réponse immunovirologique [95].

Ainsi, la mise à disposition d'ARV génériques posera essentiellement la question de l'augmentation du nombre de comprimés en remplacement de formes combinées en un comprimé. En effet, à la fois le nombre de prises et le nombre de comprimés ont un impact sur l'observance thérapeutique [96-98]. L'amélioration de l'observance par la réduction du nombre de prises quotidiennes (de trois à deux et de deux à un) a été démontrée dans plusieurs études [97; 98]. La question de l'impact sur l'observance du nombre de comprimés dans le cadre d'une administration unique journalière est moins bien explorée. La prise d'un comprimé unique est associée à une meilleure observance [99; 100] et à une amélioration de la qualité de vie [101; 102], comparée à la prise de plusieurs comprimés en monoprise. Cependant aucune étude n'a mis en évidence de différence d'efficacité virologique en fonction du nombre de comprimés lorsque le traitement est en une prise par jour. Une étude observationnelle récente montre que le remplacement d'Atripla® par trois comprimés de chacun de ses constituants (ténofovirDF, emtricitabine et efavirenz) pour réduire le coût du traitement chez des patients en succès virologique n'a pas eu d'impact négatif sur le maintien du succès virologique (Engsing, 20th CROI, Atlanta, 2013, Abstract 579). Si pour certaines personnes le maintien d'une forme combinée en un comprimé doit être privilégié [103], le remplacement d'une forme combinée fixe par les génériques de ses composants dans un objectif de réduction de coût est possible.

Points forts

- **En 2013, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste > 500/mm³, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbidité et du risque de transmission du VIH.**
- **Le premier traitement ARV doit faire appel à une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), le choix se faisant parmi un nombre limité d'associations dont l'efficacité, la tolérance et la simplicité d'emploi ont été bien validées.**
- **Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique, une optimisation du traitement peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique.**
- **À tout moment du traitement ARV, l'objectif doit être de maintenir la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/mL). En effet, la persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur.**
- **Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires, tout particulièrement dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées.**

Le groupe d'experts recommande :

- d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de CD4 (AII);

Pour le premier traitement ARV :

- de prescrire un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ses données (AII);
- de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r (AI) :
 - . si trithérapie avec INNTI : ténofovir/emtricitabine + (efavirenz ou rilpivirine) ou abacavir/lamivudine + efavirenz (AI),
 - . si trithérapie avec IP/r : ténofovir/emtricitabine + (atazanavir/r ou darunavir/r) ou abacavir/lamivudine + atazanavir/r (AI),
 - . en respectant les précautions résumées dans le tableau 3 pour chacune de ces associations,
 - . en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses et infections opportunistes concomitantes.

Dans le cas d'un traitement virologiquement efficace :

- de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque (AI).

Dans les situations d'échec virologique :

- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec (AII);
- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV (AII);
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif (AI);
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée (AI);
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies /ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI (BII);
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.
- d'encourager la prescription et la dispensation de médicaments ARV génériques disposant d'une AMM.

REFERENCES

1. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen) 500/mm³ compared with the general population : evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012 ; 41 : 433-445.
2. Cain LE, Logan R, Robins JM et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries : an observational study. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 509-515.
3. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1815-1826.
4. Sterne JA, May M, Costagliola D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 ; 373 : 1352-1363.
5. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 1560-1569.
6. Celleraï C, Harari A, Stauss H et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011 ; 6 : e18164.
7. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts [epub ahead of print]. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1169-78.
8. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1002437.
9. Sandler NG, Wand H, Roque A et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011 ; 203 : 780-790.
10. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2092-2208.
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 493-505.
12. May M, Sterne JA, Sabin C et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART : collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007 ; 21 : 1185-1197.
13. Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP et al. CD4 Count Slope and Mortality in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy : Multicohort Analysis From South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013 ; 63.
14. 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.
15. 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.
16. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients : 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 47 : 74-78.
17. Goicoechea M, Liu S, Best B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008 ; 197 : 102-108.
18. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 ; 23 : 1971-1975.
19. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 568-579.
20. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV : final results. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 1191-1201.
21. Smith KY, Patel P, Fine D et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 ; 23 : 1547-1556.
22. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults : 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 55 : 49-57.
23. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008 ; 372 : 646-655.

24. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 53 : 323-332.
25. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 ; 22 : 1389-1397.
26. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients : 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS* 2009 ; 23 : 1679-188.
27. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 50 : 474-481.
28. Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2095-2106.
29. Daar ES, Tierney C, Fischl MA et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 445-456.
30. Ribaudo HJ, Liu H, Schwab M et al. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms on efavirenz pharmacokinetics and treatment response : an AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis* 2010 ; 202 : 717-722.
31. Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011 ; 12 : 374-382.
32. Soriano V, Arasteh K, Migrone H et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients : the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 339-348.
33. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 759-769.
34. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO) : a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 238-246.
35. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 229-237.
36. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients : pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 60 : 33-42.
37. Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 796-806.
38. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naïve Patients With HIV-1 Infection : Results of a 48-Week Controlled Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 46 : 125-33.
39. Young B, Vanig T, Dejesus E et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2010 ; 11 : 260-269.
40. Sax PE, De Jesus E, Mills A et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection : a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012 ; 379 : 2439-2448.
41. De Jesus E, Rockstroh JK, Henry K et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection : a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 2429-2438.
42. Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection : analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013. [Epub ahead of print]
43. German P, Liu HC, Szwarcberg J et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61 : 32-40.

44. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection : 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study [abstract] Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. *Lancet* 2013 ; 381 : 735-743
45. Koteff J, Borland J, Chen S et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects [pub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *Br J Clin Pharmacol* 2012.
46. Joly V, Fagard C, Grondin C et al. Intensification of Antiretroviral Therapy through Addition of Enfuvirtide in Naïve HIV-1-Infected Patients with Severe Immunosuppression Does Not Improve Immunological Response : Results of a Randomized Multicenter Trial (ANRS 130 Apollo) [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57 : 758-765.
47. Kort JJ, Aslanyan S, Scherer J, Sabo JP, Kohlbrenner V, Robinson P. Effects of tipranavir, darunavir, and ritonavir on platelet function, coagulation, and fibrinolysis in healthy volunteers. *Curr HIV Res* 2011 ; 9 : 237-246.
48. Monforte A, Reiss P, Ryom L et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events [In Process Citation]. *AIDS* 2013 ; 27 : 407-415.
49. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010 ; 7 : 152-160.
50. Boffito M, Acosta E, Burger D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther* 2005 ; 10 : 469-477.
51. 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.
52. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy : the new challenge in HIV-1 infection. *Blood* 2011 ; 117 : 5582-5590.
53. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 441-446.
54. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS* 2006 ; 20 : 371-377.
55. Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011 ; 203 : 364-371.
56. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS et al. Poor CD4 response despite viral suppression is associated with increased non-AIDS-related mortality among HIV patients and their parents. *AIDS* 2013 ; 27 : 1021-6.
57. Cuzin L, Trabelsi S, Delobel P et al. Maraviroc intensification of stable antiviral therapy in HIV-1-infected patients with poor immune restoration : MARIMUNO-ANRS 145 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61 : 557-564.
58. Squires KE, Young B, De Jesus E et al. ARIES 144 week results : durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012 ; 13 : 233-244.
59. Foca E, Ripamonti D, Motta D, Torti C. Unboosted atazanavir for treatment of HIV infection : rationale and recommendations for use. *Drugs* 2012 ; 72 : 1161-1173.
60. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 ; 23 : 1689-1699.
61. Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 396-407.
62. Vispo E, Barreiro P, Maida I et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir : the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010 ; 11 : 197-204.
63. Bonjoch A, Pou C, Párez-Álvarez NÁ et al. Switching the third drug of antiretroviral therapy to maraviroc in aviraemic subjects : a pilot, prospective, randomized clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013 ; 68 : 1382-7.
64. Mathis S, Khanlari B, Pulido F et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy : a meta-analysis. *PLoS One* 2011 ; 6 : e22003.
65. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 44 : 417-422.
66. Guiguet M, Ghosn J, Duviol C et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy : an observational study [In Process Citation]. *AIDS* 2012 ; 26 : 2345-250.
67. Carey D, Pett SL, Bloch M et al. A randomized study of pharmacokinetics, efficacy, and safety of 2 raltegravir plus atazanavir strategies in ART-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 60 : 143-149.

68. Okoli C, Siccardi M, Thomas-William S et al. Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. *J Antimicrob Chemother* 2012 ; 67 : 671-674.
69. Kaufmann GR, Elzi L, Weber R et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011 ; 25 : 441-451.
70. Imaz A, Olmo M, Penaranda M et al. Short-term and long-term clinical and immunological consequences of stopping antiretroviral therapy in HIV-infected patients with preserved immune function [In Process Citation]. *Antivir Ther* 2013 ; 18 : 125-130.
71. Taiwo B, Gallien S, Aga E et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 515-520.
72. Li JZ, Gallien S, Do TD et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 5998-000.
73. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012 ; 7 : e36673.
74. Assoumou L, Descamps D, Yerly S et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load \geq 50 copies/mL in 2009 : a French nationwide study [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1400-5.
75. Eron JJ, Clotet B, Durant J et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection : 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 740-748.
76. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 29-38.
77. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 39-48.
78. Canestri A, Ghosn J, Wirlden M et al. Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance. *Antivir Ther* 2006 ; 11 : 561-566.
79. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010 ; 329 : 174-180.
80. Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009 ; 81 : 217-223.
81. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication : how will we get from the laboratory to effective clinical trials ? *AIDS* 2011 ; 25 : 885-897.
82. 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.
83. Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Melard A et al. Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123 ETOILE). *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 2212-2214.
84. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y et al. HIV controllers : a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1053-1056.
85. 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.
86. Goujard C, Bonarek M, Meyer L et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 709-715.
87. Viard JP, Burgard M, Hubert JB et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004 ; 18 : 45-49.
88. Piketty C, Weiss L, Assoumou L et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 1819-28.
89. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study [In Process Citation]. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003211.
90. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3879-3884.
91. Doyle T, Smith C, Vitiello P et al. Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 724-732.

92. Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013 [Epub ahead of print].
93. Hutter G, Nowak D, Mossner M et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 692-698.
94. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ et al. Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation [In Process Citation]. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 1694-1702.
95. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi : an effectiveness assessment. *Lancet* 2006 ; 367 : 1335-1342.
96. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens : a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 484-488.
97. Cooper V, Horne R, Gellaitry G et al. The impact of once-nightly versus twice-daily dosing and baseline beliefs about HAART on adherence to efavirenz-based HAART over 48 weeks : the NOCTE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 53 : 369-377.
98. Nachega JB, Rosenkranz B, Pham PA. Twice-daily versus once-daily antiretroviral therapy and coformulation strategies in HIV-infected adults : benefits, risks, or burden ? *Patient Prefer Adherence* 2011 ; 5 : 645-651.
99. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 ; 24 : 2835-2840.
100. Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L et al. One-pill once-a-day HAART : a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* 2010 ; 4 : 115-125.
101. Jayaweera D, Dejesus E, Nguyen KL, Grimm K, Butcher D, Seekins DW. Virologic suppression, treatment adherence, and improved quality of life on a once-daily efavirenz-based regimen in treatment-Naive HIV-1-infected patients over 96 weeks. *HIV Clin Trials* 2009 ; 10 : 375-384.
102. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS* 2010 ; 24 : 87-96.
103. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011 ; 25 : 1683-1690.
104. Ford N, Lee J, Andrieux-Meyer I, Calmy A. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine : systematic review with an emphasis on resource-limited settings. *HIV AIDS (Auckl)* 2011 ; 3 : 35-4.
105. Adams JL, Greener BN, Kashuba AD. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 ; 7 : 390-400.

Annexe 1. Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés en 2013

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Prix public mensuel TTC*	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	286	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	163	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	218	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	135	Toxicité mitochondriale, lipotrophie
	à jeun		
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j	181	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	238	Risque d'hématoxicité, myopathie Toxicité mitochondriale, lipotrophie
INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j	366	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi)
	au cours d'un repas		La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j	315	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre
	au coucher		
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	505	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	56 (14 j)	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 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse
	puis 200 mg x 2/j	226	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	280	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j	270	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
	au cours d'un repas		

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Prix public mensuel TTC*	Précautions d'emploi
-----------------	---------------------------------	--------------------------	----------------------

* Disponible sur : <http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/rechercheSpecialite.do?parameter=rechercheSpecialite>
 Consulté le 6 août 2013.

INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1)
Atazanavir/ ritonavir Reyataz®/ Norvir®	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1 (sans ritonavir)	455/27 455	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR
	Patient naïf : 800 mg/100 x 1	490/27	Risque de rash
Darunavir/ ritonavir Prezista®/ Norvir®	Patient prétraité : 600 mg/100 x 2	735/54	
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	377/54	Risque de rash
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	476	Douleurs abdominales Allongement du QT
Saquinavir/ ritonavir Invirase®/ Norvir®	1 000/100 mg x 2/j	399/54	Allongement du QT
Tipranavir/ ritonavir Aptivus®/ Norvir®	500/200 mg x 2/j	810/108	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile Interactions médicamenteuses multiples
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1684	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	729 à 1684	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le corécepteur CCR5 Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	700	Bonne tolérance clinique et biologique À utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Kivexa®	1 cp	412	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp	520	Association ténofovir + emtricitabine
Atripla®	1 cp au coucher	746	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz
Eviplera®	1 cp au cours d'un repas	756	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine

Annexe 2. Adaptation des doses des antirétroviraux éliminés par voie rénale en fonction de la clairance de la créatinine

(voir aussi annexe 3)

Abacavir, IP/r et INI ne nécessitent pas d'adaptation de posologie chez les patients avec une insuffisance rénale du fait de leur élimination hépatique

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés
	> 50	30-49	10-29	< 10	
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/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 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 séance de dialyse
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 50 mg/24 h		50 mg/24 h après séance de dialyse
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h
TénofovirDF	300 mg/24 h	300 mg/48 h	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine	300 mg 1 fois/semaine après séance de dialyse
Coformulations					
zidovudine + lamivudine, ou zidovudine + lamivudine + abacavir, ou abacavir + lamivudine	1cp/24 h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus			
ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24 h	1cp tous les 2j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz + ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24 h	Non recommandé			
Maraviroc + IP/r ⁽²⁾	150 mg x 2/j	150 mg x 2/j	Non évalué		
Maraviroc + autre ARV	300 mg x 2/j	300 mg x 2/j	300 mg x 2/j ⁽²⁾	300 mg x 2/j ⁽²⁾	
Maraviroc + inducteur CYP3A	600 mg x 2/j	600 mg x 2/j	Non évalué		

⁽¹⁾ Forme gastrorésistante.

⁽²⁾ 150 mg x 2/j si hypotension orthostatique

Annexe 3. Caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux (ARV) et concentrations plasmatiques résiduelles (C_{min}) à atteindre lorsque des dosages sont recommandés

(Adapté de [104; 105])

Médicament ARV Posologie mg par prise x fréquence/j	Principales caractéristiques pharmacocinétiques (effet repas, demi-vie d'élimination-T _{1/2} , voies d'élimination)	C _{min} (ng/mLsauf pour tipranavir) habituellement observée à la posologie recommandée ¹	Intervalle recommandé pour les C _{min} (ng/mL)		Commentaires
			Valeur basse ²	Valeur haute ³	
Abacavir 300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	T1/2 0,8-1,5 h (21 h intracell.) < 5 % rein + enzymes hépatiques				métabolite triphosphorylé intracellulaire actif. Dosages non recommandés
Didanosine fonction poids 400 mg x 1/j 250 mg x 1/j	↘ conc avec repas T1/2 1-2 h (15-20 h intracell.) 50 % rein				
Emtricitabine 200 mg x 1/j	T1/2 9 h (39 h intracell.) 80 % rein				
Lamivudine 150 mg x 2/j 300 mg x 1/j	T1/2 2-3 h (10-15 h intracell.) 80 % rein				
Stavudine	T1/2 1-1,5 h (3-5 h intracell.) 80 % rein	N'est plus recommandé			
TénofovirDF 245 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 14 h (> 60 h intracell.) 80 % rein				métabolite triphosphorylé intracellulaire actif. Dosages non recommandés
Zidovudine	T1/2 1-1,5 h (3-5 h intracell.) 20 % rein + 80 % conjugaison				
Amprenavir ^{3,4} 700/100 mg x 2 /j	↗ conc avec repas T1/2 7-12 h < 5 % rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	2120 (1770-2740)	800		
Atazanavir ⁴ 300/100 mg x 1/j 400 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 10 h < 5 % rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	862 ± 838 273 ± 298	200	800	Hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 plus fréquentes pour C _{min} >800 mg/mL
Darunavir ⁴ 600/100 mg x 2/ 800/100 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 10-15 h < 5 % rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	3539 (1255-7368) 2041 (368-7242)	2000		Pour le patient prétraité
Lopinavir ⁴ 400/100 mg x 2/j 800/200 mg x 1/j	T1/2 5-6 h < 5 % rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	5500 ± 4000 3220 ± 2070	4000		Valeur cible pour le patient prétraité, pas de valeur cible chez le patient naïf
Saquinavir ⁴ 1 000/100 mg x 2 /j	↗ conc avec repas T1/2 5 h < 5 % rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	1170 (334-5176)	100		Effets indésirables plus importants pour des C _{min} très élevées

Médicament ARV Posologie mg par prise x fréquence/j	Principales caractéristiques pharmacocinétiques (effet repas, demi-vie d'élimination-T1/2, voies d'élimination)	C _{min} (ng/mL)sauf pour tipranavir habituellement observée à la posologie recommandée ¹	Intervalle recommandé pour les C _{min} (ng/mL)		Commentaires
			Valeur basse ²	Valeur haute ³	
Tipranavir ⁴ 500/200 mg x 2/j	↗ conc avec repas T1/2 6 h (dose unique) < 5 % rein + CYP3A Interactions médicamenteuses difficiles à prévoir (inhibition et induction)	µg/mL Femme 24,7 ± 14,4 Homme 21,0 ± 9,6	20 µg/ml	40 µg/ml	C _{min} définie pour patients prétraités et cytolysé hépatique en début de traitement survenue pour concentration > 40 µg/mL
Efavirenz 600 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 50 h < 1 % rein + CYP2B6 (polymorphisme génétique CYP2B6 G516T, les patients TT ont des concentrations plus élevées Inducteur enzymatique modéré	1700 ± 1 000	1 000	4000	Neurotoxicité plus fréquente si >4000 ng/mL et exposition augmentée si polymorphisme 516G>T du CYP2B6
Névirapine 200 mg x 2/j ou LP 400 mg x 1/j	T1/2 30 h < 15 % rein+ CYP2B6+3A4 Inducteur enzymatique modéré	4500 ± 1900	4000	8000	
Etravirine 200 mg x 2/j 400 mg x 1/j	T1/2 30-40 h <1 % rein +CYP3A+CYP2C Inducteur enzymatique modéré	ANRS139 TRIO : 191 (<25-370) DUET : 260 (110-3960) HIV2032 : 224 (58-503) SENSE : 286 (62-782)	Pas de valeur cible définie		
Rilpivirine 25 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 34-55 h <1 % +CYP3A	ECHO/THRIVE : 80±37	Pas de valeur cible définie		
Raltegravir 400 mg x 2/j	↗ conc avec repas riche en graisse T1/2 9 h < 5 % rein + UGT1A1	63 (29-118) Très grande variabilité intra-individuelle			Pas de valeur cible définie; 15 ng/mL = C195 sur virus sauvage
Elvitégravir 150 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 3 h seul, 9 h+cobicistat < 5 % rein + CYP3A(majeur) +UGT	490 (CV 53 %)			Associé à cobicistat inhibiteur enzymatique puissant
Dolutégravir 50 mg x 1/j	↗ conc avec repas T1/2 12-15 h < 5 % rein + UGT1A1(majeur)+CYP3A	830 (CV 26 %)			
Enfuvirtide ⁵ SC 90 mg x 2/j	T1/2 3-8 h Peptidases -> acides aminés		Non recommandé		
Maraviroc + IP/r 150 mg x 2/j + ARV sans effet inducteur ou inhibiteur notable	T1/2 13 h 25 % rein + CYP3A	119 (0,1-538) 37 (6 – 487)	Pas de valeur cible définie mais une valeur > 50 -75 ng/ml semble associée à une probabilité de succès significativement supérieure d'après les études PK-PD		

¹ Médiane (étendue) ou moyenne ± écart type, CV=coefficient de variation ²C_{min} associée à une meilleure réponse virologique, ³C_{min} associée à la survenue d'effets indésirables.

³ Après administration de fosamprenavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

⁴ Sauf indications contraires, caractéristiques pharmacocinétiques en présence de ritonavir (biodisponibilité améliorée, demi-vie allongée)

⁵ Administration par voie sous cutanée (SC).

5

Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et prise en charge des comorbidités

Introduction

À l'heure où le contrôle de la charge virale du VIH est effectif chez la très grande majorité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France, l'amélioration de l'état de santé global de ces personnes reste incomplète en raison des multiples morbidités auxquelles elles peuvent être confrontées.

Si la part des morbidités strictement liées au VIH tend toujours à diminuer, le vieillissement de la population et l'exposition à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et de cancers expliquent en très grande partie le profil de morbidité et de mortalité observé chez les PVVIH ces dernières années. Le contrôle durable de la charge virale VIH au cours du suivi des PVVIH ne devient ainsi qu'un objectif parmi d'autres à atteindre pour les soignants.

Ces constatations, associées au fait que l'infection par le VIH fait également intervenir des dimensions psychologiques et sociales majeures, plaident pour une approche multidisciplinaire et le renforcement des structures d'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans les centres prenant en charge les PVVIH.

En effet, seule une approche globale et personnalisée des PVVIH permettra de cerner précisément les demandes de la personne et de mettre en place un programme de soins susceptible d'améliorer les conditions de vie et de lutter efficacement contre les facteurs de risque de morbidité et de mortalité.

Les mesures hygiénodiététiques, le dépistage et la prise en charge des addictions doivent constituer des priorités dans la prise en charge des PVVIH au même titre que la prescription du traitement ARV. Ces missions doivent pouvoir s'appuyer sur des personnes ressources spécifiquement formées (psychologues, travailleurs sociaux, diététicien(nes), addictologues, etc.). En particulier, l'accompagnement au sevrage tabagique constitue aujourd'hui une stratégie centrale de réduction de la morbidité des PVVIH et les centres de prise en charge de l'infection par le VIH doivent se donner les moyens d'accompagner les personnes dans cette démarche.

Si un texte officiel existe et encadre la prise en charge de l'infection par le VIH en matière d'éducation thérapeutique (circulaire n° 238 DGS/DHOS/2007 du 15 juin 2007), celui-ci reste centré sur l'observance, la prévention de la transmission et des complications liées au traitement qui ne constituent aujourd'hui qu'une partie des enjeux du suivi de ces personnes. Son périmètre doit donc s'élargir et intégrer des composantes de santé mentale et sexuelle, de prise en charge des addictions et de prévention des principales morbidités.

Le bilan de synthèse annuel (circulaire n° 415 DHOS/DGS/2007 du 19 novembre 2007) reste l'occasion d'optimiser la prise en charge de l'infection par le VIH et le traitement antiviral, mais également de rechercher les facteurs de risque et de dépister les principales complications et morbidités. Si l'ensemble de la prise en charge ne peut être réalisé lors du bilan annuel compte tenu de la multiplicité des interventions à programmer, la réalisation de consultations spécifiques de synthèse doit pouvoir être programmée et valorisée, afin de rassembler et d'intégrer l'ensemble des données médico-psycho-sociales par le médecin référent hospitalier ou le médecin généraliste (cf. chapitre « Organisation des soins »).

La prise en charge de l'infection par le VIH représente un modèle multidimensionnel dans lequel un travail de synthèse est indispensable. Celui-ci doit être réalisé par le médecin référent hospitalier conjointement avec le médecin traitant dans une filière de soins choisie par la PVVIH.

Dispositif d'annonce de la séropositivité

En milieu extra-hospitalier

Le médecin généraliste/spécialiste extra-hospitalier peut être amené à prescrire un test de dépistage du VIH dans de nombreuses situations abordées dans le chapitre « Dépistage ». À cette occasion, une information générale sur la nature de l'infection par le VIH doit être prodiguée ainsi que les explications du motif de prescription du test de dépistage. La prescription d'un test de dépistage doit être réalisée avec l'accord verbal des personnes. Il est important par ailleurs que le médecin prescripteur d'un test de dépistage dispose des coordonnées d'un centre de référence de proximité. Ces données sont accessibles au niveau des centres de Coordination régionale de l'infection par le VIH (COREVIH) (cf. chapitre « Organisation des soins »).

L'annonce d'un test négatif doit être accompagnée d'une information sur la prévention de la transmission du VIH et des IST, ainsi que d'une information sur la conduite à tenir en cas d'exposition, selon le contexte.

L'annonce d'une séropositivité doit être préparée. Cette consultation d'annonce est particulièrement importante car elle engage le pronostic ultérieur qui reste à ce jour fortement lié à l'adhésion de la personne au projet thérapeutique et à la régularité du suivi.

Le médecin effectuant l'annonce devra donc être à même de répondre aux premières interrogations de la personne et de fournir les informations suivantes sur :

- la nécessité de réaliser un test de confirmation ;
- l'histoire naturelle de l'infection par le VIH ;
- le bénéfice des traitements antirétroviraux et la chronicité de la maladie ;
- les risques de transmission ;
- les notions d'observance et d'alliance thérapeutique ;
- l'orientation vers un centre de référence hospitalier.

En réponse, les centres de référence doivent être en mesure de répondre en urgence à un médecin qui en ferait la demande pour une consultation et une prise en charge rapide voire urgente, le cas échéant.

En milieu hospitalier : un dispositif d'annonce et de prise en charge initiale dans la pluridisciplinarité

L'annonce du diagnostic d'une infection par le VIH engage non seulement le pronostic médical de la PVVIH mais aussi son avenir sur un plan familial, professionnel et social. Son retentissement psychologique nécessite une prise en charge précoce et adaptée aux besoins des personnes.

Plusieurs acteurs sont susceptibles d'intervenir ainsi lors de cette consultation d'annonce ou de prise en charge initiale en milieu hospitalier :

- le médecin, qui informe la personne sur la signification d'une séropositivité au VIH, ses modes de transmission, l'histoire naturelle de l'infection et le bénéfice des traitements ARV ;
- le personnel soignant non médical intervient également lors de cette consultation initiale, donnant notamment des informations sur les règles d'hygiène de vie, les traitements éventuellement prescrits lors de cette consultation initiale (abordant ainsi la question de l'observance), ainsi que les coordonnées d'associations de patients agréées ;
- le ou la psychologue, particulièrement sollicité(e) à cette phase initiale du suivi, et qui est parfois amené(e) à planifier des rendez-vous pour un soutien /accompagnement psychologique renforcé ;

– l'assistant(e) social(e), qui informe la PVVIH de ses droits, apportant éventuellement une aide spécifique pour des problèmes de ressources, de droits sociaux ou de logement...

Cette prise en charge médico-psycho-sociale initiale réalisée dans les services hospitaliers spécialisés a pour objectif d'offrir aux personnes les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien tout en prenant en compte leurs spécificités culturelles et environnementales. Le recours à des traducteurs est parfois nécessaire.

Ainsi, c'est un véritable dispositif d'annonce, équivalent au dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité tel que défini dans la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 pour la prise en charge de pathologies cancéreuses, qui est réalisé dans les unités hospitalières spécialisées dans la prise en charge de ces personnes et qui devrait faire l'objet d'une valorisation tarifaire spécifique.

Cette consultation d'annonce doit aboutir à une alliance thérapeutique avec la PVVIH et à un programme personnalisé de soins impliquant chaque fois que possible un temps d'articulation avec la médecine de ville (cf. chapitre « Organisation des soins »).

En milieu associatif

La mise à disposition des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) implique désormais dans l'annonce d'un résultat des partenaires ne venant pas du champ médical. En milieu communautaire, l'annonce d'un TROD positif s'appuie sur trois étapes nécessaires et indissociables :

– l'anticipation avec la personne dépistée d'un éventuel résultat positif lors du conseil prétest, qui permet de faire verbaliser les représentations liées à l'infection par le VIH et d'explorer les ressources identifiées par la personne dans son réseau primaire comme pouvant l'aider à passer le cap de l'annonce et à partager cette annonce ;

– la discussion après la remise du résultat écrit de TROD positif qui doit permettre de s'assurer de la compréhension du résultat, de sa signification en termes 1) de fiabilité malgré la nécessité d'un test de confirmation, 2) de bénéfices liés au recours à une prise en charge précoce, 3) de conséquences sur le risque de transmission à autrui en l'absence de mesures préventives ;

– l'orientation et l'accompagnement vers les différentes possibilités d'accès à la confirmation du TROD et au support psychosocial nécessaire ou souhaité. Dans le respect du choix des personnes, il est utile qu'un résultat de TROD positif puisse être accompagné par la proposition de prise d'un rendez-vous dans la foulée (où dès le lendemain quand le dépistage se passe en dehors des heures ouvrables) et si possible dans un lieu qui pourra proposer aussi un premier bilan clinique et biologique. La multiplication des étapes (laboratoire, médecin traitant, etc.) et des interlocuteurs n'est pas favorable à la construction rapide d'un lien solide vers le soin. Outre l'accompagnement individuel systématiquement proposé avec l'annonce, certaines associations ont développé en parallèle au déploiement des TROD des groupes d'autosupport spécifiques pour les personnes qui viennent d'apprendre leur séropositivité et qui ont souvent beaucoup d'interrogations très différentes de celles des personnes vivant depuis longtemps avec le VIH.

Prise en charge initiale

Accès aux droits

Lors de la prise en charge initiale, le médecin traitant ou médecin spécialiste doit s'assurer que la PVVIH bénéficie d'une couverture maladie (droit commun, CMU, AME, autres) et dispose d'une mutuelle. Si tel n'est pas le cas, la personne doit être orientée vers un travailleur social de secteur, de l'hôpital, ou des permanences d'accès aux soins de santé (PASS).

Demande d'exonération du ticket modérateur

La demande d'exonération du ticket modérateur (ALD n° 7 – Infection par le VIH), incombe uniquement au médecin traitant qui doit remplir le protocole de soins grâce à l'imprimé *ad hoc* (cerfa n°11626*03).

La mention du diagnostic d'infection par le VIH assortie des résultats du bilan immunovirologique (nombre de CD4 et charge virale) est suffisante pour obtenir l'accord d'ouverture des droits mais il est utile de mentionner les comorbidités et complications éventuelles pour faciliter leur prise en charge.

L'ouverture des droits des patients en détention, chez qui une sérologie positive a été mise en évidence, doit pouvoir être initiée par le médecin exerçant en milieu pénitencier.

Compte tenu de la gravité et de l'urgence de la pathologie, une autorisation dite subrogatoire de 6 mois peut être mise en place, permettant une prise en charge correcte et la «régularisation» des droits des malades.

Déclaration obligatoire

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste sont chargés de compléter la fiche de déclaration obligatoire de l'infection par le VIH et doivent en informer la personne ayant appris sa séropositivité.

Les fiches de notification obligatoire anonymisée de l'infection par le VIH et du Sida, révisées en 2011 font clairement apparaître les agences régionales de santé (ARS) comme destinataires des notifications.

Les fiches de notification de l'infection à VIH et du Sida, comportant 3 à 5 feuillets autocopiants, ne peuvent être ni photocopiées, ni téléchargées depuis Internet. Les déclarants (biologistes et cliniciens) s'approvisionnent auprès de l'ARS de leur lieu d'exercice en fiches de déclaration de «Infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus» (n° cerfa 12 221*03), «Sida chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus» (n° cerfa 12 220*03), «Infection à VIH chez l'enfant de moins de 15 ans» (n° cerfa 12 380*02), «Sida chez l'enfant de moins de 15 ans» (n° cerfa 12 381*02).

En cas d'infection par le VIH, la notification est initiée par le biologiste et complétée par le médecin prescripteur du test. L'anonymisation est réalisée à la source par le biologiste. En cas de Sida, la notification ne fait intervenir que le médecin. En application de la loi informatique et libertés, chaque personne dont la maladie est déclarée doit être informée individuellement par son médecin. Cette information porte sur la finalité de la notification, les informations transmises, les garanties de protection de l'anonymat et le droit d'accès et de rectification de la personne aux données qui la concernent.

Deux fiches d'information reprenant ces points sont disponibles sur le site de l'InVS, l'une pour la déclaration d'infection VIH, l'autre pour celle du Sida.

Évaluation clinique et paraclinique initiale

Après un test de dépistage positif, la PVVIH doit être adressée à un référent spécialiste (le plus souvent hospitalier) pour la réalisation d'une évaluation initiale de la séropositivité, en collaboration avec le médecin traitant. Cette évaluation initiale peut être réalisée à l'occasion d'une séance d'hospitalisation de jour, associant une évaluation multidisciplinaire, le bilan biologique et radiologique, le cas échéant. Des difficultés psychologiques, fréquentes à cette étape, peuvent justifier un ou plusieurs entretiens avec un(e) psychologue habitué(e) à cette prise en charge.

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

L'**interrogatoire** doit permettre en particulier :

- de rechercher l'historique de la contamination et de recueillir des manifestations cliniques passées ou présentes potentiellement en lien avec l'infection par le VIH, ainsi que des signes cliniques d'évolutivité (fébricule véséral, sueurs nocturnes, diarrhée, perte de poids);
- de préciser le contexte de vie familiale, relationnelle et professionnelle, l'état de santé sexuelle, le statut virologique du partenaire quand il est identifié, les conditions de ressources et de logement;

- de rechercher dans les antécédents médicaux :
 - des infections sexuellement transmissibles,
 - les vaccinations réalisées, notamment celle contre les hépatites A et B, le pneumocoque, la grippe, l'HPV;
- d'évaluer la consommation d'alcool, de tabac, de substances psycho-actives.

Au terme de cet interrogatoire médical, on s'attachera à aborder la question **du dépistage du/des partenaires chaque fois que cela sera possible**.

Par ailleurs, la nécessité du respect de la confidentialité est particulièrement forte dans le cadre de cette pathologie. On veillera à s'enquérir des personnes de l'entourage que le patient souhaite informer de sa situation médicale.

L'examen clinique complet doit comporter en particulier :

- l'enregistrement du poids actuel et du poids de forme (ou poids usuel), pour apprécier le pourcentage d'amaigrissement éventuel, de la taille et de l'index de masse corporelle : IMC = poids (en kg) / taille (en m²), normale : 20 à 25 kg/m²;
- le tour de taille (qui s'effectue à l'aide d'un mètre de couturière placé horizontalement à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque après une expiration normale du patient) et le tour de poitrine;
- la mesure de la tension artérielle;
- la recherche d'adénopathies;
- l'examen soigneux de la cavité buccale permettant d'évaluer l'état buccodentaire et de rechercher des lésions de maladie de Kaposi, de molluscum contagiosum, une candidose oropharyngée, une leucoplasie orale chevelue le long des bords latéraux de la langue, des lésions herpétiques ou un chancre d'inoculation;
- l'examen des organes génitaux externes et de la marge anale (condylomes, ulcérations...).

Bilan paraclinique initial et préthérapeutique

Le bilan initial à effectuer est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1. Bilan paraclinique initial préthérapeutique d'un adulte infecté par le VIH*

<p>Sérologie VIH : 2 tests ELISA sur 2 prélèvements différents avec un test de confirmation par méthode de Western-blot VIH-1 (VIH-2 si contexte épidémiologique évocateur) Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8 Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale) Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase) et détermination du sous-type VIH-1 (la recherche de mutations de résistance à l'intégrase et le test de tropisme ne sont pas recommandés à ce stade) Recherche de du groupage HLA-B*5701</p> <p>Hémogramme avec plaquettes Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine Glycémie à jeun Phosphorémie Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie</p> <p>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 (IgG) Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL) Sérologie de la toxoplasmose Sérologie CMV Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente</p> <p>Si CD4 < 200 / mm³ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique. Si CD4 < 100 / mm³ : dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive).</p> <p>Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervicovaginal est recommandée.</p> <p>Chez les HSH et les PVIH ayant des antécédents de lésions à HPV, une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.</p>
--

* Ce bilan paraclinique peut-être réalisé à l'occasion d'une séance d'hospitalisation de jour.

Éducation thérapeutique

«L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les personnes à acquérir, développer, ou maintenir les compétences dont elles ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle doit s'inscrire dans une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale, et centrée sur le patient.» (Circulaire DGS 2009.)

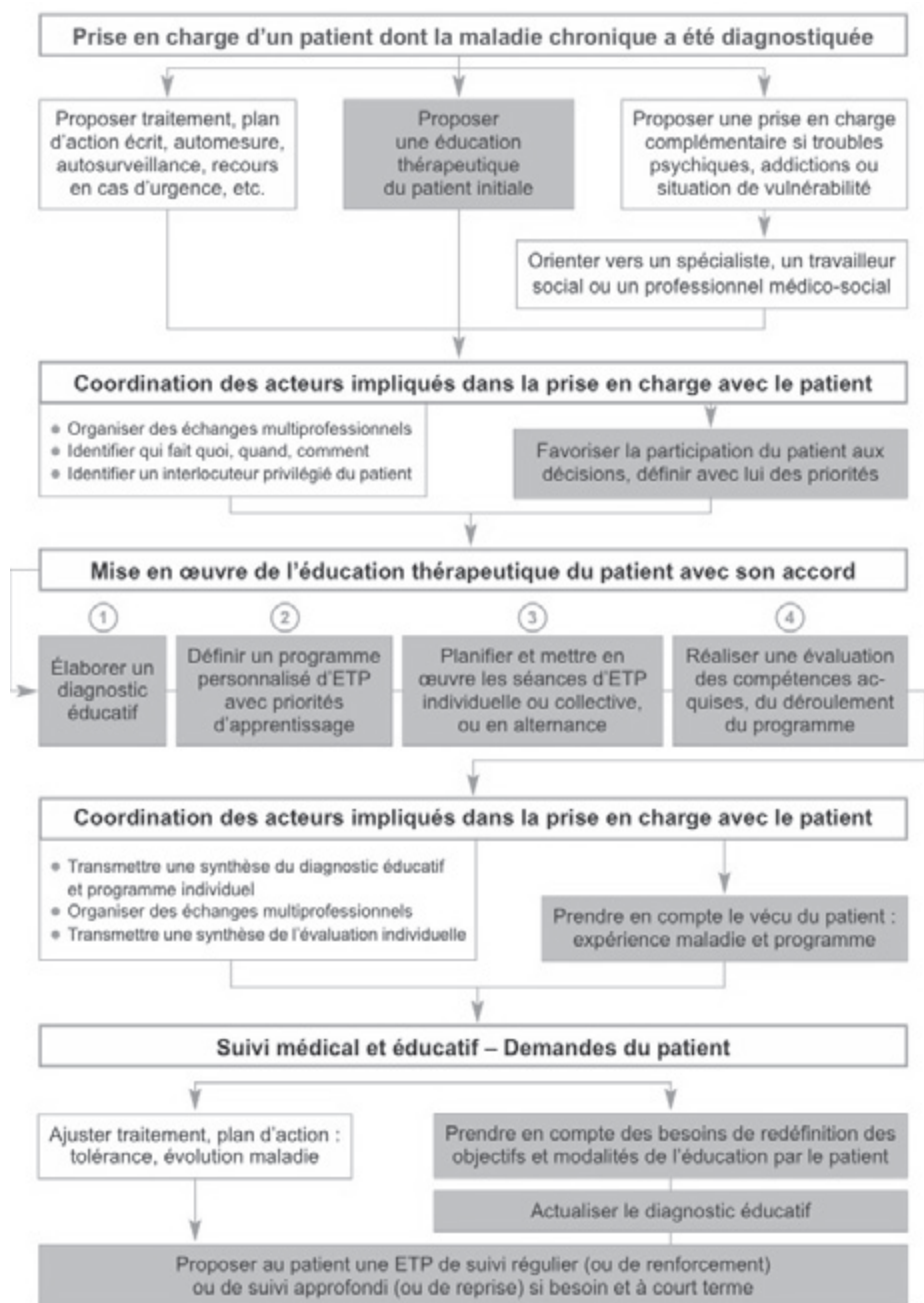
L'allongement de la durée de vie des PVVIH reste à l'heure actuelle lié à la prise régulière d'un traitement. Dans certains cas, cette régularité de prise reste exigeante et doit parfois se faire encore au prix d'effets indésirables importants. L'investissement des équipes hospitalières dans l'optimisation de l'observance aux traitements a été rendu nécessaire en 1996 avec la mise à disposition des multithérapies antirétrovirales, l'objectif principal étant l'obtention d'une observance > 95 % pour prévenir la sélection de mutations de résistance et l'échec thérapeutique. Grâce aux traitements, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique et l'ETP s'est aujourd'hui élargie à d'autres aspects (circulaire N°DGS/R12/DHOS/E2/2007/238 du 15 juin 2007) de prévention du risque de transmission virale et des effets indésirables des traitements. L'ETP se définit comme «un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins». Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événement intercurrents) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable. (C Saout. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient ; http://sideralsante.fr/repository/pdfs/rapport-bachelot-sur-politique-n_516.pdf)

Dans le plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST 2010/2014 (www.sante.gouv.fr), il est précisé que l'amélioration de la qualité des soins passe par le développement des dispositifs adaptés au caractère chronique de la maladie et notamment «les réseaux, la prise en charge pluridisciplinaire, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement» (action T32).

L'équipe multiprofessionnelle médicosociale, trouvera sur le site de l'HAS toutes les informations nécessaires et les recommandations quant aux modalités de mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique (guide ETP «Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique»). Le cahier des charges est très précis et inclut : une équipe pluridisciplinaire comportant au moins un médecin, des compétences justifiées pour au moins un intervenant (40 h de formation ou expérience de 2 ans), un programme structuré, des modalités de coordination entre les intervenants et le médecin traitant, le respect des règles de confidentialité et de déontologie. Il notifie également la nécessité de proposer une approche individuelle et collective (ateliers thématiques...) et une évaluation des programmes. L'implication de patients et des associations de patients est également recommandée. Les acteurs impliqués dans un programme d'éducation thérapeutique doivent être spécifiquement formés. Des programmes de formation à l'éducation thérapeutique sont assurés par certaines sociétés mais les services de FMC assurent également ces formations au sein de certains établissements hospitaliers. C'est l'agence régionale de santé territoriale à laquelle est rattaché le programme d'éducation thérapeutique qui sera seule habilitée à valider ou non le programme, l'équipe en charge de sa réalisation, et à mettre en place le financement.

Les thèmes abordés au cours des séances d'ETP sont variables et personnalisés et incluent : la connaissance de la maladie, la gestion des traitements, la prévention de la transmission, les aspects psychoaffectifs et sociaux de la maladie et de la personne, l'hygiène de vie et la prévention du risque vasculaire (cf. chapitre spécifique), les situations d'addictologie (cf. chapitre spécifique). Le périmètre de l'ETP, tel qu'il est actuellement défini, doit donc s'élargir et intégrer des composantes de santé mentale et sexuelle, de prise en charge des addictions et de prévention des principales morbidités.

Figure 1 : Schéma organisationnel de prise en charge d'une PVVIH dans un programme d'éducation thérapeutique



L'ETP doit ainsi être proposée à l'occasion de différents moments de la prise en charge :

- à la découverte de la maladie ;
- en phase de préparation au traitement ;
- à l'initiation de traitements ;
- en cas de difficultés dans les aspects de santé sexuelle et de transmission : préservatif, prévention de la transmission par le traitement ARV, IST, désir d'enfant ;
- en cas de difficulté à l'adhésion thérapeutique ou de modification du traitement anti-rétroviral ;
- durant le suivi des reprises éducatives en cas d'évènement intercurrents significatifs ;
- en cas d'échec thérapeutique.

Le vieillissement de la population des PVVIH et les comorbidités constituent des circonstances supplémentaires pouvant faire l'objet de recours à l'ETP. Ces équipes doivent donc être développées dans les centres prenant en charge des PVVIH et soutenues dans leurs actions de prise en charge globale et de prévention.

Mesures hygiéno-diététiques

Les erreurs diététiques telles que l'absorption excessive d'alcool, de produits sucrés (associés au diabète et à une élévation des triglycérides) ou de graisses d'origine animale (responsable d'une élévation du LDLc) doivent être recherchées et corrigées. Si le patient est en surpoids, une perte de poids doit être systématiquement proposée. Le recours à une consultation diététique spécialisée permet d'établir un diagnostic personnalisé et de proposer une ETP diététique pour un meilleur équilibre alimentaire. La correction diététique peut suffire en quelques semaines à corriger le surpoids et les troubles métaboliques.

Des supports d'information en direction des patients et des médecins sont disponibles sur le site de l'INPES (mangerbouger.fr, inpes.sante.fr).

L'incitation à la pratique d'un exercice physique régulier doit être constante. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (30 minutes par jour en continu si possible ou 1 heure 3 fois par semaine). Des recommandations sont disponibles sur le site de la fédération de cardiologie française (www.fedecardio.com).

Prise en charge des addictions (alcool/toxiques/tabac)

Le dépistage et une proposition systématique de prise en charge des addictions sont effectués lors de la prise en charge initiale du patient et tout au long de son suivi.

En effet, les conduites addictives sont plus fréquentes chez les PVVIH qu'en population générale. Dans l'étude transversale française VESPA, 27 % des sujets traités par ARV (n=2 340) présentaient une consommation à risque d'alcool et 9,4 % des épisodes réguliers d'alcoolisation massive (binge drinking) [1]. Ils étaient par ailleurs 20 % à prendre régulièrement des anxiolytiques, antidépresseurs ou hypnotiques [2], 3,6 % à avoir consommé au cours des 12 derniers mois des opiacés, 14,1 % des stimulants dont 4,4 % de la cocaïne et 12,5 % à avoir une consommation régulière de cannabis.

La grande majorité des sujets co-infectés par le VIH et le VHC se sont contaminés à l'occasion d'un usage de drogue intraveineux (93 %) et il existe une surreprésentation de troubles psychiques dans cette population.

Le maintien d'une consommation excessive d'alcool est associé à une moins bonne observance au traitement antirétroviral, à la progression de la maladie, une moins bonne réponse au traitement et plus de pratiques à risques lors de l'usage de drogues ou des pratiques sexuelles. Elle accroît par ailleurs la toxicité des antirétroviraux. Elle justifie donc d'un repérage au moindre doute à l'aide d'outils simples (questionnaire AUDIT pour l'alcool par exemple) et de l'examen clinique [3].

Les interventions visant à réduire les consommations de toxiques méritent par contre sans doute d'être adaptées au contexte d'usage. Chez les usagers et ex-usagers de drogues co-infectés, une prise en charge globale de difficultés médicales, sociales et psychologiques est à envisager, avec un enjeu fréquent autour des conséquences de la consommation d'alcool sur l'évolution de l'hépatite C.

Certaines pratiques d'injection intraveineuse de stimulants, essentiellement des cathinones, dans un contexte sexuel chez les HSH, sont regroupées sous le terme de SLAM (mot anglais qui signifie «claquer», en raison de la montée rapide et intense de l'effet psychoactif). Si leur ampleur réelle est mal connue pour l'instant, on sait qu'elles sont associées à des prises de risque vis-à-vis du risque de transmission des hépatites virales et du VIH. Elles justifient des interventions ciblées de prévention, impliquant les communautés, principalement *via* les réseaux internet habituellement associés à ces pratiques (sites de recherche de partenaires, d'achat de produits) et éventuellement en milieu festif. Le recours rapide au TPE ou même la prophylaxie préexposition doivent être envisagés (*cf.* chapitre «Accidents d'expositions»). Les médecins impliqués dans le suivi des HSH vivant avec le VIH doivent être en capacité d'identifier ces pratiques et d'orienter la personne dans le dispositif habituel de prise en charge des conduites addictives, dans la mesure où il n'existe à ce jour quasiment pas de consultation dédiée au SLAM. Chez les sujets dépendants aux opiacés, les traitements de substitution constituent un facteur majeur de stabilisation, de prévention de transmission du VIH et d'amélioration de l'observance aux antirétroviraux. Il existe néanmoins d'importantes interactions ARV-méthadone à connaître (*cf.* annexes «Interactions médicamenteuses»). Les recours thérapeutiques en cas de dépendance à la cocaïne ou au crack sont nettement plus limités, reposant plus sur une prise en charge comportementale et de l'environnement, la mise à distance, en l'attente de molécules plus actives (expérimentation actuelle du modafinil, méthylphenidate, etc.).

Les structures de recours du dispositif médicosocial sont les centres de soins, d'accompagnement et prévention en addictologie (CSAPA, résultant de la fusion des CSST et CCAA), et les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD). En milieu hospitalier, il faudra recourir aux structures d'addictologie de niveau 1, 2 ou 3 (ELSA – Équipe de liaison et de soins en addictologie, CSAPA hospitaliers, hôpitaux de jour addictologiques, unités d'hospitalisation MCO et/ou SSR).

La consommation de tabac chez les PVVIH (50 à 60 %) est largement supérieure à celle observée dans la population générale (20 à 30 %). Le tabac est un facteur de risque majeur au centre de nombreuses maladies (cardiovasculaires, ostéoporose, pneumopathies, bronchopathies chroniques et emphysème, insuffisances respiratoires chroniques, infections ORL) particulièrement prévalentes au cours de l'infection par le VIH, mais aussi de cancers (poumons, ORL, vessie) qui constituent 12 % des causes de décès des PVVIH dans l'étude Mortalité 2010 [4, 5]. Le risque de décès lié à la consommation de tabac est 2 fois plus important chez les PVVIH comparé à la population générale [6].

La consommation de tabac chez les PVVIH constitue donc un problème essentiel dans la prise en charge de ces personnes et des mesures d'arrêt de la consommation de tabac doivent être impérativement proposées régulièrement au cours du suivi.

Les patchs et gommes sont utilisables en tant que substitut nicotinique. Le dosage proposé dépend du degré de dépendance à la nicotine et sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour, ou par le test de Fagerström. Le dépistage d'un syndrome dépressif associé doit être systématique (*cf.* paragraphe «Psychiatrie»). Il n'existe pas d'interaction entre les substituts nicotiniques et les ARV.

Si le bupropion a une efficacité légèrement supérieure à celle du placebo, sa prescription chez les PVVIH est déconseillée en raison des interactions possibles avec les traitements antirétroviraux métabolisés par le cytochrome P450.

Le tartrate de varénicline est commercialisé sous le nom de Champix® en France. L'avantage de cette molécule est son absence d'interaction avec le cytochrome P450. Dans les études les plus récentes [7, 8], il semble que la varénicline soit aussi bien tolérée chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH, plus efficace que les substituts nicotiques et avec des effets indésirables similaires (des troubles digestifs à type de nausées et des troubles du sommeil).

L'Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) coordonne un essai multicentrique national (Essai INTERACTIV-ANRS 144) (www.anrs.fr; <http://clinicaltrials.gov/> : NCT00918307). Il s'agit d'un essai randomisé en double insu comparant l'efficacité et la tolérance du tartrate de varénicline *versus* placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez les PVVIH dont les résultats seront connus dans le courant de l'année 2014. Il s'agit de l'étude la plus avancée incluant une comparaison avec le placebo. Aucun événement majeur qu'il soit d'origine cardiovasculaire ou neuropsychologique n'est venu entraver la poursuite de cette étude.

La place de la cigarette électronique dans les stratégies de sevrage reste à préciser mais pourrait être une voie prometteuse.

La maîtrise de ce facteur de risque est difficile, en raison de facteurs psychosociaux intervenant à la fois compte tenu du tabagisme et de l'infection par le VIH. Les thérapeutiques disponibles sont peu nombreuses, peu efficaces et la tolérance variable selon les individus. Ceci nécessite une prise en charge à la fois globale et multidisciplinaire faisant intervenir un suivi spécialisé en tabacologie et une surveillance des troubles psychiatriques [9].

Les échecs du sevrage tabagique sont nombreux, mais la probabilité de succès augmente avec le nombre de tentatives de sevrage.

Personne vivant avec le VIH non traitée

Cette situation devrait devenir exceptionnelle compte tenu des nouvelles recommandations de prescription des antirétroviraux.

Suivi clinique et biologique

Un suivi régulier au moins semestriel est indispensable, il est assuré conjointement par le médecin généraliste, formé ou non aux missions avancées, et le service hospitalier. Le contact avec le service hospitalier spécialisé doit être au minimum annuel à l'occasion du bilan annuel de synthèse hospitalier (*cf.* paragraphe «PVVIH traitée par ARV»); il est indispensable en cas de suspicion de complication spécifique (infection opportuniste, manifestation neurologique ou hématologique...), de grossesse ou lorsque le moment de l'initiation du traitement antirétroviral paraît proche.

Ce suivi permet d'assurer :

- un suivi clinique et psychologique ;
- un dépistage des complications et des comorbidités (*cf.* paragraphe «Complications») et la mise à jour du calendrier vaccinal ;
- la prévention de la transmission du VIH et des IST. Le bénéfice du traitement ARV comme mesure de prévention de la transmission devra être abordé ;
- la préparation de la mise sous traitement. Aborder la question du traitement futur permet de préparer l'observance, les médecins et les soignants devront savoir aborder brièvement les différents médicaments disponibles, avec leurs avantages et leur tolérance ;
- l'information à propos de la question du désir d'enfant ;
- le suivi gynécologique annuel et le suivi proctologique éventuel ;
- la prise en charge des questions sociales (situation professionnelle, revenus, prise en charge par les assurances santé), si nécessaire avec l'aide d'un travailleur social.

Le rythme des bilans biologiques et du suivi est fonction du taux de CD4 (*cf.* tableau ci-dessous).

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

Ces examens biologiques seront réalisés tous les 6 mois si les CD4 sont > 500/mm³, l'intervalle doit être raccourci à 3 mois si les derniers CD4 sont à moins de 500/mm³.

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

Suivi pour les hépatites virales B* et C et la syphilis : contrôle des sérologies lors du bilan annuel de synthèse ou en cas de situation récente d'exposition, de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection.

Sérologies toxoplasmose et CMV annuelles si négatives lors du bilan initial.

*Si Ac anti-HbS < 10 UI, proposer un rappel vaccinal (double dose) contre l'hépatite B.

Personne vivant avec le VIH traitée par ARV

Suivi thérapeutique initial

Le premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale indétectable (< 50 copies ARN VIH /mL) en 6 mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique :

- à M1, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log₁₀ copies/mL ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/mL (AII).

Des contacts intermédiaires à J15 et M2 (téléphoniques ou en consultation) pourront être proposés selon les situations individuelles.

Des séances d'éducation thérapeutique ou des consultations spécifiques d'observance pourront être proposées [1].

Chez certaines PVVIH, ces objectifs ne sont pas atteints et la charge virale ne devient indétectable qu'après plus de 6 mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la charge virale initiale est > 5 log copies/mL ou les lymphocytes CD4 < 200/mm³. Chez ces personnes, si la charge virale est < 200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois supplémentaires.

La non-atteinte des objectifs thérapeutiques devra faire suspecter une mauvaise adhésion au traitement :

- une évaluation soigneuse de la compliance devra être systématiquement proposée dans le cadre d'une séance d'éducation thérapeutique et amener, le cas échéant à un changement thérapeutique en cas de mauvaise adhésion pour raison d'intolérance ou d'inadéquation des horaires de prise avec la vie de la PVVIH ;
- un dosage pharmacologique pourra être proposé pour vérifier l'absorption médicamenteuse ou contrôler une interaction médicamenteuse.

Suivi thérapeutique au long cours

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles la première année puis au moins semestrielles peuvent être proposées, intercalées avec le bilan annuel de synthèse hospitalière (cf. ci-dessous). Ce suivi peut-être alterné entre médecin traitant et médecin hospitalier.

Ainsi chez les PVVIH dont l'ARN VIH est indétectable, les CD4 > 500/mm³, et en l'absence de comorbidité, la réalisation d'un bilan viro-immunologique semestriel est suffisant. À l'inverse, la poursuite d'un suivi au minimum trimestriel est nécessaire tant que les lymphocytes CD4 restent < 200/mm³ et il est dès lors souhaitable que la surveillance reste hospitalière. La fréquence des visites pour les PVVIH dont le nombre de CD4 est compris entre 200 et 500 lymphocytes /mm³ sera à la discrétion du clinicien en fonction de la cinétique des lymphocytes CD4 et des éventuelles comorbidités associées.

Le médecin traitant assure ses missions de santé de soins primaires et, selon son expertise et son engagement personnel, est à même de réaliser des missions avancées portant sur la prise en charge thérapeutique de la PVVIH et de prévention des complications spécifiques.

Ces visites systématiques de suivi au long cours ont pour objectifs de s'assurer :

- du maintien de la charge virale VIH plasmatique à un niveau indétectable ;
- de la bonne compliance et tolérance clinique et biologique du traitement ARV ;
- de l'absence de morbidité.

Le bilan recommandé au cours de ces visites intermédiaires inclura :

Tableau 3. Bilan biologique intermédiaire de surveillance chez les patients sous traitement antirétroviral

<p>Dosage de l'ARN VIH plasmatique NFS Typage des populations lymphocytaires CD4 et CD8 (optionnel si CD4 > 500/mm³ depuis au moins 3 ans [2]) Transaminases, γGT Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique de mesure enzymatique de la créatinine Phosphorémie, glycosurie et protéinurie-albuminurie/créatininurie si traitement par ténofovir Si CD4 < 100/mm³, dosage de l'antigène cryptocoque, PCR CMV (si sérologie CMV positive) tous les 1 à 3 mois et réalisation d'un fond d'œil si CD4 < 50 ou PCR CMV > 1 000 copies/mL (taux significatif variable selon laboratoire). Contrôle des sérologies hépatites virales B* et C et syphilis en cas de situation récente d'exposition, de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection. *Si Ac anti-HbS < 10 UI, proposer un rappel vaccinal (double dose) contre l'hépatite B.</p>

Bilan annuel de synthèse hospitalière

Compte tenu de l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VIH, du vieillissement de la population et de l'existence fréquente des comorbidités associées, il paraît nécessaire d'envisager à intervalles réguliers une synthèse détaillée. Au mieux, cette synthèse pourra être réalisée lors d'une hospitalisation de jour annuelle.

Au cours de cette visite de synthèse, différents sujets pourront être abordés selon l'âge des patients.

De façon systématique et pour toute PVVIH sera proposée annuellement l'évaluation clinique présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4. Bilan clinique annuel de synthèse d'une PVVIH

<ul style="list-style-type: none"> – Analyse critique du traitement en cours, de ses résultats (efficacité, effets indésirables) et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles – Interrogatoire et examen clinique à la recherche d'une exposition aux hépatites virales et IST – Bilan gynécologique chez la femme – Consultation proctologique chez les HSH et si antécédents de lésions dues au HPV – Recherche d'un syndrome métabolique et d'une lipodystrophie – Réévaluation du statut vaccinal – Sevrage tabagique le cas échéant – Discussion à propos de la vie sexuelle, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant ou des questions du couple, de l'assistance médicale à la procréation – Bilan social et du statut professionnel des patients (changement dans le temps), en n'hésitant pas à mobiliser l'assistante sociale du service – Bilan éducatif faisant le bilan de la vie avec la maladie, l'observance, les prises de risque – Bilan diététique – Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés (questionnaire PHQ9 ou autoquestionnaire CES-D) – Dépistage de la BPCO chez les fumeurs symptomatiques
--

Un bilan biologique (cf. tableau ci-dessous) élargi comportera ainsi :

Tableau 5. Bilan biologique annuel de synthèse d'une PVVIH sous traitement ARV

<ul style="list-style-type: none"> - Hémogramme, plaquettes - Numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 - Dosage de l'ARN VIH plasmatique - Dosage des triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol - Glycémie à jeun - Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine - Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKDEPI si technique de mesure enzymatique de la créatinine - Phosphorémie si prise de ténofovir - Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon - Glycosurie si prise de ténofovir - Sérologie TPHA-VDRL <p>Sérologie VHC (si négativité antérieure) et sérologie VHB incluant le dosage des anticorps anti-HbS*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie CMV si sérologie antérieure négative - Sérologie toxoplasmose si sérologie antérieure négative - Si CD4 <100/mm³, dosage de l'antigène cryptococcique, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive)
--

*Si Ac anti-HbS < 10UI, proposer un rappel vaccinal contre l'hépatite B.

Si toute PVVIH doit se voir proposer un bilan de synthèse annuel comme décrit ci-dessus, la prévention, le dépistage et la prise en charge précoce de certaines complications et comorbidités concernent tout particulièrement les patients ayant plus de 50 ans, moins de 500 CD4/mm³, ou des antécédents d'immunodépression sévère (événement classant Sida ou nadir CD4 < 200/mm³).

Ainsi, à l'occasion du bilan annuel de synthèse hospitalier, et en fonction des données cliniques et de l'exposition aux facteurs de risque spécifiques développés dans les paragraphes «Comorbidités» et dans le chapitre «Co-infections par les hépatites virales», il sera proposé chez ces personnes le bilan clinique et paraclinique figurant dans le tableau suivant :

Tableau 6. Dépistage des complications et comorbidités

<p>Évaluation du risque de néoplasie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consultation gynécologique (dépistage du cancer du col chez la femme) et proctologique chez les HSH et les PVVIH aux antécédents de lésions dues au HPV (cancer anal) - examen de la cavité buccale (maladie de Kaposi, cancers ORL...) et de la peau (maladie de Kaposi, carcinome baso et spinocellulaire, mélanome) - TDM thoracique devant toute symptomatologie thoracique persistante chez un fumeur ou résistante au traitement de première ligne - Si co-infection par VHB ou VHC : évaluation de la fibrose hépatique - Si cirrhose : FOGD (périodicité selon bilan initial), échographie et dosage de l'antigène carcino-embryonnaire en dépistage du carcinome hépatocellulaire - Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale notamment pour le cancer du sein (examen clinique et mammographie à partir de 50 ans, 40 ans en cas d'ATCD familial), de la prostate (50 ans, toucher rectal) du colon (50 ans, hémocult) <p>Dépistage des troubles cognitifs par autoquestionnaire (associé au dépistage de la dépression)</p> <p>Évaluation du risque cardiovasculaire (calcul du score de Framingham modifié) et un ECG</p> <p>Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie (associée à un dosage de la vitamine D) chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque (cf. chapitre spécifique)</p>

Populations spécifiques

Femmes

Le suivi médical des femmes vivant avec le VIH nécessite la prise en compte de plusieurs spécificités :

- les femmes ont plus souvent des conditions de vie plus précaires et leur prise en charge est fréquemment plus tardive que celle des hommes ;
- les effets indésirables des traitements et les complications associées sont plus marqués que chez les hommes ;

- les modifications corporelles liées aux traitements ARV peuvent avoir un impact psychologique plus marqué ;
- le désir d'enfant et certains troubles hormonaux, notamment au moment de la ménopause, nécessitent une attention particulière ;
- les rôles sociaux et assignations liés au genre peuvent impacter différemment les difficultés vécues selon que l'on soit homme ou femme.

Les connaissances sur ces spécificités sont encore peu documentées. Il est donc important de sensibiliser les professionnels de santé et les chercheurs à leur existence et d'en informer les acteurs de la prise en charge.

Un bon suivi médical permet donc de faire en sorte que la séropositivité ne soit pas un frein à la réalisation des projets de vie notamment la sexualité et la maternité.

De ce fait, le suivi des femmes vivant avec le VIH nécessite une approche globale qui aborde notamment tout ce qui touche la sexualité, la prévention, la contraception (cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ») et annexe « Interactions médicamenteuses », le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles (IST) et celui des cancers du sein et du col de l'utérus (cf. chapitre « Cancers »).

Suivi gynécologique

Les femmes vivant avec le VIH ont besoin d'un suivi gynécologique plus fréquent que celles de la population générale. Les modalités de dépistage des lésions liées à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) et la conduite à tenir sont détaillées dans le chapitre « Cancers ».

Il est recommandé de réaliser :

- un frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité ;
- un frottis annuel en l'absence de lésion cervicale antérieure et si nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm³ ;
- un frottis tous les semestres si nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm³, ou antécédent de frottis anormal ou de conisation ;
- une coloscopie devant toute anomalie cytologique ou en cas d'identification d'HPV ;
- un dépistage du cancer du sein (examen clinique, mammographie) à partir de 50 ans (40 ans en cas d'antécédent familial de cancer du sein).

L'accès au suivi gynécologique se heurte cependant à de nombreux obstacles (raréfaction de la profession, absence de gynécologue dans les services hospitaliers de prise en charge du VIH, tarifs réductifs en médecine de ville, refus de soins par les gynécologues en raison du statut sérologique ou de précarité, etc.).

Le médecin qui suit la PVVIH doit être conscient de ces obstacles et tous les moyens doivent être mis en œuvre pour permettre aux femmes l'accès à un suivi gynécologique régulier (médecin traitant, voire à défaut frottis réalisé en laboratoire sur ordonnance...).

En plus des frottis réguliers et du dépistage des dysplasies et tumeurs, le suivi gynécologique doit prendre en compte les autres problèmes fréquemment rencontrés par les femmes séropositives : troubles des cycles menstruels, surveillance d'une éventuelle précocité de la ménopause, qualité de vie sexuelle (cf. paragraphe « Dysfonction sexuelle »).

Ménopause et VIH

Plusieurs études et revues de la littérature ont été récemment consacrées à la ménopause chez les femmes infectées par le VIH [1-3]. Certaines études suggérant que la survenue de la ménopause était plus précoce chez elles que dans la population générale n'ont pas été confirmées. La prescription d'un traitement hormonal substitutif est réservée aux femmes présentant des troubles sévères ou perçus comme gênants, en l'absence de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire, comme dans la population générale. Chez les femmes traitées par IP/r et INNRT il existe un risque de sous-dosage de l'hormonothérapie substitutive.

Spécificités des traitements ARV chez les femmes

Plusieurs études font état d'effets indésirables des ARV plus fréquents chez les femmes, probablement en raison des paramètres pharmacocinétiques et d'une exposition supérieure aux ARV.

En particulier, une étude canadienne a montré des différences significatives de prévalence et de type de lipodystrophies en fonction du sexe et de l'origine ethnique : les femmes, en particulier d'origine africaine étaient plus susceptibles de développer une lipohypertrophie centrale (47 % *versus* 28 % pour les hommes) [4].

Ces constatations peuvent justifier la réalisation de dosage plasmatique des ARV et, le cas échéant un changement de stratégie thérapeutique ou une adaptation personnalisée de la dose de médicament.

Population hétérosexuelle

Les soignants devront être en mesure d'aborder les problématiques de la vie sexuelle, la contraception, le désir d'enfant ou des questions du couple, l'assistance médicale à la procréation.

La discussion à propos de la diminution du risque de transmission sexuelle du VIH au sein d'un couple hétérosexuel stable pourra faire l'objet de consultation de couple et de séance d'éducation thérapeutique (cf. chapitre «Prévention»).

Population homo et bisexuelle

L'infection par le VIH est susceptible d'influer sur les comportements sexuels des hommes homosexuels séropositifs du fait des organisations spécifiques des modes de rencontre et de la prévalence élevée de l'infection par le VIH dans cette population. Les homosexuels masculins séropositifs sont souvent engagés dans des rapports non protégés, indépendamment du fait de bénéficier ou non d'un traitement antirétroviral (enquête Presse gay 2012); depuis plusieurs années, des subcultures sexuelles spécifiques se sont développées, qu'il s'agisse de rencontres organisées entre partenaires potentiels séropositifs, ou du développement de nouvelles pratiques de toxicomanie faisant désormais appel à des produits injectés (cocaïne, cathinones) dans un contexte sexuel. En outre, et depuis 1998, on assiste à la recrudescence successive de plusieurs IST touchant quasi exclusivement les gays vivant avec le VIH (telle la lymphogranulomatose vénérienne). Enfin, depuis 2005, les cas d'infections par le virus de l'hépatite C sont devenus fréquents dans cette population. L'impact de la séropositivité sur la vie sexuelle est important.

La prégnance de ces nouveaux modes de vie rend légitime une proposition d'éducation à la sexualité dès la découverte de la séropositivité. Cette éducation peut être assurée par un professionnel référent au sein des équipes de prise en charge ou, lorsqu'ils existent, par un centre de santé sexuelle spécialisé. L'inscription dans une sexualité à risque peut, en outre, découler d'une dysfonction érectile liée à l'âge, à des comorbidités telles que le diabète ou les pathologies vasculaires ou de troubles sexuels consécutifs à la séropositivité. Le développement d'une sexualité limitée à des partenaires eux-mêmes séropositifs est susceptible de traduire une altération de l'image de soi induite par l'infection par le VIH, comme d'un rejet de la part de partenaires potentiels. La possibilité d'une prise en charge sexuelle tenant compte des spécificités de la population homosexuelle masculine doit être envisagée à tout moment du suivi médical.

L'impact des différentes IST sur le contrôle de l'infection par le VIH peut avoir pour conséquence une reprise transitoire de la réplication virale détectable dans le plasma, comme c'est le cas lors de la syphilis, ainsi qu'une augmentation de la présence du VIH dans les compartiments sexuels. Les lésions locales induites par différentes IST sont susceptibles de constituer des portes d'entrée ou de sortie pour le VIH comme pour le VHC. Il existe donc un enjeu majeur à organiser le dépistage et le traitement des différentes IST de manière adéquate.

Sur cette base peuvent être initiées ou poursuivies des expériences d'unités de santé sexuelle indépendantes (type centre de santé sexuelle) ou intégrées aux structures de suivi de l'infection par le VIH.

Personnes transgenres

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

Les risques de contamination par le VIH et les IST dans cette population ont été décrits dans la littérature depuis les années 1990. L'exclusion économique et/ou sociale, le manque d'estime de soi ayant un impact sur la consommation accrue de substances psychoactives, la méconnaissance des modes de transmission des IST, la multitude de partenaires sexuels ainsi que l'utilisation aléatoire de préservatifs, notamment lors de rapports anaux, sont les principaux facteurs de la prévalence élevée de ces infections surtout chez les transgenres MtF (Male to Female) [5]. Plusieurs études indiquent un moindre risque de transmission du VIH chez les transgenres FtM. Le manque de données épidémiologiques officielles en France sur cette population, concernant les IST et le VIH, sera pallié par le récent ajout de l'item « T » au DOMEVIH (nouvelle version du DMI 2) et la précision MtF ou FtM à la déclaration obligatoire permettra de cibler les actions préventives de pathologies en rapport avec le sexe biologique.

Le traitement hormonal « croisé » des transgenres dans le cadre du circuit de réassignation sexuelle est complexe et comporte des risques potentiels [6]. En particulier, l'éthinylœstradiol ne doit plus être employé dans cette indication du fait du risque accru d'accidents thrombo-emboliques [7]. Les antiandrogènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone surtout et accessoirement spironolactone), associés aux œstrogènes par voie orale ou transdermique sont prescrits aux transgenres MtF. Cette hormonothérapie est poursuivie après chirurgie de réassignation sexuelle avec un éventuel remplacement des antiandrogènes par la progestérone naturelle. Dans le cas des transgenres FtM, les androgènes sont administrés par voie intramusculaire, orale ou transdermique, et sont poursuivis en post-opératoire. Un grand nombre de transgenres ne souhaitant pas ou ne pouvant pas bénéficier d'une réassignation sexuelle ont aussi recours à des hormones obtenues hors parcours médical. Les effets indésirables sont alors majorés par l'automédication de différentes formes galéniques de ces hormones, souvent surdosées, en prises irrégulières, mais dont il faut tenir compte dans le suivi et dans la gestion des interactions médicamenteuses. L'objectif médical, outre la féminisation ou la masculinisation du patient, est le maintien d'une thérapie antirétrovirale efficace, la surveillance de la densité minérale osseuse, la prévention à court terme des accidents thrombo-emboliques et, à long terme, des risques cardiovasculaires [8]. Chez les transgenres MtF, des insuffisances surrénaliennes, des prolactinomes, des méningiomes, ainsi que des cancers du sein liés à la prise d'hormones féminisantes sont décrits. Ces cancers sont difficiles à dépister par une mammographie, en raison de la présence de silicone, et l'intérêt de l'IRM mammaire reste à déterminer.

Chez les PVIH transgenres, il existe un risque d'interactions entre les traitements hormonaux et les ARV, avec pour conséquence le cumul des effets métaboliques délétères (insulinorésistance, diabète sucré et hyperlipidémies mixtes). L'existence d'anomalies du bilan glucidolipidique et/ou hépatique doit faire réaliser des dosages hormonaux et des ARV. L'objectif est alors d'obtenir une concentration d'œstradiol plasmatique entre 60 et 80 pg/ml. La voie transcutanée, prescrite par un endocrinologue habilité, est à privilégier car elle permet l'obtention de concentrations plus stables. Il y a peu de données concernant les interactions entre les ARV et les hormones féminisantes, ce qui justifierait des études de pharmacocinétiques spécifiquement dédiées à cette question.

L'utilisation d'implants de silicone au niveau des joues, de la poitrine, des hanches et des fesses est à l'origine de pathologies infectieuses et inflammatoires granulomateuses (les siliconomes), pouvant entraîner des nécroses ou des surinfections à type d'érysipèle, de cellulite et de fasciite, qu'il importe de prendre en charge conjointement entre les équipes de maladies infectieuses, de dermatologie et de chirurgie plastique et reconstructrice.

Les PVVIH transgenres doivent être prises en charge de manière pluridisciplinaire, au moins par un endocrinologue et un spécialiste du VIH. Pour les transgenres MtF, réassignées ou non, un suivi urologique pour une surveillance prostatique et un suivi proctologique pour le dépistage des cancers du canal anal, sont également indispensables. Les FtM et les MtF réassignées doivent aussi bénéficier d'un suivi gynécologique annuel. Un soutien psychologique et une évaluation psychiatrique sont à proposer en cas de besoin.

Les consignes de convalescence des chirurgies de réassignation sexuelle doivent être respectées, et en cas de réalisation à l'étranger, un relais de suivi en France est à prévoir.

Les transgenres étant confrontés à des discriminations et à des difficultés d'ordre médical, social, économique et psychologique, il est nécessaire de pouvoir proposer, en collaboration avec les associations concernées, des lieux d'accueil adaptés afin de favoriser un accompagnement global, permettre une meilleure observance et mieux cerner les comportements à risque face aux IST/VIH. Des cohortes «Trans-VIH/IST» et la sensibilisation du personnel médical et paramédical aux spécificités de cette population sont à mettre en place.

Usagers de drogues

Une relation entre les équipes prenant en charge l'infection par le VIH, les éventuelles co-infections et les équipes d'addictologie est indispensable pour s'assurer de la bonne adhésion thérapeutique. Le risque d'interactions pharmacologiques entre antirétroviraux et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des antirétroviraux. Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. À l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment ecstasy et GHB métabolisés par CYP2D6, certaines benzodiazépines métabolisées par CYP3A4), mais paradoxalement pas les morphiniques, malgré leur effet inhibiteur de CYP3A4. Le recours aux dosages plasmatiques de la méthadone et des ARV peut être nécessaire.

Dysfonction sexuelle au cours de l'infection par le VIH

La crainte de la contamination du partenaire au cours des rapports sexuels constitue un frein majeur à des rapports sexuels satisfaisants et épanouissants. Le VIH, ainsi que les traitements ARV peuvent également être responsables de modifications corporelles et de dysfonction sexuelle qui peuvent altérer la qualité de la vie sexuelle des PVVIH.

Dans l'étude VESPA, 19 % des hommes et 29 % des femmes déclaraient une absence de rapports sexuels au cours des 12 derniers mois. Parmi ceux ayant eu au moins un partenaire dans l'année, 40 % des personnes interrogées jugeaient leur vie sexuelle satisfaisante, 36 % peu ou pas satisfaisante et 22 % totalement insatisfaisante [1]. Les raisons le plus souvent invoquées pour l'absence d'activité étaient l'absence d'envie, la peur de contaminer l'autre, la peur du rejet, le sentiment d'être moins séduisant et de mauvaise santé, les difficultés à utiliser le préservatif et une dysfonction sexuelle (18 %).

La dysfonction sexuelle chez les femmes peut-être évaluée par le Female Sexual Function Index (FSFI), utilisé dans d'autres maladies chroniques. D'autres outils d'évaluation de la qualité de vie tels que le MOS-HIV sont disponibles mais ne sont pas spécifiquement dédiés aux femmes.

Selon les rares études disponibles, la proportion de femmes se plaignant de dysfonction sexuelle est d'environ 30 %. Les plaintes concernent l'absence de désir (50 %), la sécheresse vaginale (41 %), l'absence de plaisir (33 %), l'absence d'orgasme (31 %) ou des douleurs (30 %) [2, 3]. La peur de contaminer l'autre est omniprésente. Ainsi la communication avec le partenaire sur la situation sérologique et sexuelle est un élément fondamental dans la prise à charge de ces dysfonctions sexuelles chez la femme. Il y aura lieu pour le soignant d'identifier d'éventuelles situations de violences conjugales ou de sexualité subie. Enfin la prescription d'œstrogène à administration locale est un moyen efficace de lutter contre la sécheresse vaginale.

Chez les hommes, les données disponibles font état d'une prévalence élevée de dysfonction sexuelle allant jusqu'à 75 % dans certaines études [4, 5]. Les plaintes sont représentées par les troubles de l'érection, le manque de libido, ainsi que des troubles de l'éjaculation. Les causes organiques de dysfonction sexuelle restent minoritaires. L'absence complète d'érection devra faire orienter l'homme vers un urologue ou sexologue qui pourra proposer la réalisation d'examen complémentaires (doppler, dosages hormonaux).

Parmi les facteurs de risque, les rares études menées ont objectivé un index de masse corporelle élevé, l'âge et l'existence d'un syndrome dépressif comme plus fréquemment associés à une dysfonction sexuelle. Le diabète et certains traitements antihypertenseurs et antidépresseurs peuvent également être incriminés. Le rôle des traitements ARV reste controversé [5, 6].

La prise en charge de la dysfonction érectile se doit d'être globale et inclut une prise en charge sociale sur les conditions de vie, la recherche d'un syndrome dépressif, une discussion sur les risques de transmission, un bilan des comorbidités notamment le diabète et les maladies neurologiques ou cardiovasculaires.

Le principal traitement de la dysfonction érectile est représenté par les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5). Ceux-ci sont efficaces dans les dysfonctions organiques mais également psychogènes. Leur prescription rentre dans le cadre d'une prise en charge globale indiquée ci-dessus. Le sildénafil et le tadalafil sont métabolisés par la voie du CYP450. Leur utilisation chez les personnes prenant du ritonavir doit être très prudente en débutant par les posologies les plus faibles. L'utilisation du vardénafil est contre-indiquée en cas de prise conjointe avec le ritonavir. Enfin, une grande prudence s'impose chez les personnes à haut risque vasculaire (cf. annexe « Interactions médicamenteuses »).

L'androgénothérapie de substitution (sauf cas particuliers) n'a pas montré de bénéfice significatif dans ces situations et se greève de nombreux effets indésirables. Les injections intracaverneuses, les prothèses péniennes relèvent d'indications spécifiques réservées aux urologues et sexologues.

Vaccinations

Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitement curatifs ».

Prise en charge des comorbidités incidentes au cours de l'infection par le VIH

Les dyslipidémies

Les anomalies lipidiques sont fréquentes chez les PVVIH et varient selon l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique et l'état d'immunodépression.

Les antirétroviraux ont un impact direct sur les taux plasmatiques des lipides, variable selon la classe et la molécule. Le ritonavir a un effet direct hépatique sur la production de VLDL avec une hyperLDLémie et une hypertriglycéridémie dès les premiers mois du traitement. Son utilisation en « booster » peut suffire à modifier les paramètres lipidiques. L'atazanavir et le darunavir sont les IP qui entraînent le moins de troubles lipidiques (AI) [1, 2]. Des anomalies lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI. L'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine a un profil lipidique favorable avec une augmentation du cholestérol HDL (AI). L'étravirine et la rilpivirine ont un profil lipidique neutre (AI).

Les données de tolérance des inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides (AI) [3, 4].

Diagnostic

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

ne peut pas être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/L (4,5 mM/L). Le dosage direct du cholestérol LDL ou, plus rarement, de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé.

Le bilan lipidique doit être réalisé :

- dans le bilan initial
- avant toute initiation de traitement antirétroviral ;
- 6 mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral ;
- puis régulièrement une fois par an sous traitement antirétroviral ;
- en cas de survenue d'une lipohypertrophie ;
- 3 et 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

Objectifs

Les objectifs de prise en charge d'une hypercholestérolémie sont ceux de la population générale. Toutefois, dans certaines conditions, l'infection par le VIH semble constituer un facteur de risque à part entière qui sera donc considéré comme tel dans l'évaluation du risque (BIIa) [5]. Ces conditions sont :

- ARN VIH détectable ;
- Nadir de CD4 < 200/mm³ ;
- CD8 > 800/mm³ ;
- exposition cumulée aux inhibiteurs de la protéase > 10 ans.

L'objectif de valeur de LDLc doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral, avant d'envisager un traitement spécifique (cf. tableaux 7 et 8).

Tableau 7. Recommandations pour la prise en charge du LDLc

Niveau du risque	Facteur de risque*	Objectif de LDLc à atteindre
Très faible	sans FDR	LDLc < 2,2 g/L (< 5,7 mM/L)
Faible – Risque de survenue d'un événement CV dans les 10 ans < 5 %	avec 1 FDR	LDLc < 1,9 g/L (< 4,9 mM/L)
Modérée – Risque de survenue d'un événement CV dans les 10 ans : 5 à 10 %	2 FDR**	LDLc < 1,6 g/L (< 4,1 mM/L)
Intermédiaire – Risque de survenue d'un événement CV dans les 10 ans : 10 à 20 %	> 2FDR**	LDLc < 1,3 g/L (< 3,4 mM/L)
Élevé – Risque de survenue d'un événement CV dans les 10 ans ≥ 20 %	- Antécédents cardiovasculaire*** - Diabète de type 2	LDLc < 1,0 g/L (< 2,6 mM/L)

* Voir liste des facteurs de risque à prendre en compte dans le tableau suivant.

** Attention, nécessité de mesurer le score de risque de Framingham modifié si le sujet présente plus de 2 FDR car le score de Framingham peut alors être ≥ 20 % et le sujet présente alors un risque CV élevé.

*** Antécédents coronariens (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté) :

- accident vasculaire cérébral ischémique ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II.

Tableau 8. Facteurs de risque cardiovasculaire (adapté à partir des recommandations de l'AFSSAPS 2005)

<ul style="list-style-type: none"> • Âge : <ul style="list-style-type: none"> – homme de 50 ans ou plus – femme de 60 ans ou plus • Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce <ul style="list-style-type: none"> – infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin – infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin • Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans • Hypertension artérielle permanente traitée ou non • Diabète sucré • HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/L (1 mM/L) quel que soit le sexe • LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/L • Infection par le VIH avec <ul style="list-style-type: none"> – ARN VIH non contrôlé ou – Nadir des CD4 < 200/mm³ – CD8 > 800/mm³ – Exposition cumulée > 10 ans aux inhibiteurs de la protéase
<p>Facteur « protecteur »</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mM/L) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

Principes généraux de prise en charge d'une dyslipidémie

Premier temps : diététique – incitation à l'exercice – arrêt du tabac

Cf. paragraphe «Prise en charge initiale».

Second temps : modification du traitement antirétroviral

La persistance des anomalies malgré l'adaptation de la diététique doit faire envisager une modification du traitement antirétroviral en s'assurant que les ARV associés sont actifs sur le virus pour éviter une situation de monothérapie ou de bithérapie fonctionnelle :

- remplacement de l'IP/r par un IP/r peu perturbateur des lipides (atazanavir éventuellement sans ritonavir, darunavir) (BI);
- remplacement de l'IP/r par un INNTI moins délétère sur les lipides, en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI. La névirapine confirme au long cours son profil lipidique favorable (AI) [6]. L'étravirine dans l'essai DUET n'a pas montré de toxicité lipidique (AI) [7]. La rilpivirine a un profil lipidique plus favorable que l'efavirenz (AI) [8];
- ou remplacement de l'IP/r par le raltégravir, dépourvu d'effet délétère sur les lipides circulants chez les patients naïfs de traitement [3]. En remplacement du lopinavir, il améliore le profil lipidique (AI) [9];
- les données disponibles sur les inhibiteurs de CCR5, encore peu nombreuses, n'ont pas mis en évidence de toxicité lipidique.

Troisième temps : introduction d'un agent hypolipémiant

Lorsqu'aucune des mesures précédemment citées n'a permis de normaliser le profil lipidique du patient, l'étape suivante est la mise en route d'un traitement par statines. Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le PVVIH en raison des interactions médicamenteuses avec les ARV (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolyse hépatique.

Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient (cf. tableaux 7 et 8).

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDLc avec un rapport bénéfice/risque démontré sur des études en prévention primaire et secondaire en population générale.

Seule l'utilisation de statines non métabolisées par le CYP450 est recommandée (Aa) (cf. annexe « Interactions médicamenteuses »). Elles doivent être initiées à posologies progressivement croissantes.

- La pravastatine n'a pas d'interaction avec les ARV (A1).
- La rosuvastatine (10 mg/jour) s'est montrée plus efficace sur le LDLc que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP (Essai ANRS VIHstatine) quel que soit cet IP et a été bien tolérée (A1) [10].
- La fluvastatine présente un profil d'interaction *a priori* favorable mais n'a pas fait l'objet d'études dans le contexte de l'infection par le VIH.
- Les autres statines ne sont pas conseillées (A1).

Alors que l'efficacité des statines dans la population des PVVIH a été initialement rapportée comme faible, des études plus récentes ont montré une bonne efficacité de la rosuvastatine, plus efficace que la pravastatine, avec 71 % des patients atteignant les objectifs cibles pour le LDLc [11].

Il persiste des interrogations quant au risque de survenue de diabète chez les patients traités par statines, même si le bénéfice des statines reste largement supérieur à ce risque [12].

En l'absence de données solides sur le rapport bénéfice-risque dans la population générale et chez les PVVIH, l'utilisation de l'ézétimibe, des résines ou de l'acide nicotinique n'est pas recommandée. Les personnes présentant une hypercholestérolémie sévère non corrigée par les statines ou intolérants aux statines devront faire l'objet d'une réunion pluridisciplinaire incluant les spécialistes du VIH et du métabolisme.

Prise en charge d'une hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie doit faire rechercher un diabète ou une intolérance aux glucides. Il s'agit du paramètre lipidique le plus sensible au régime (alcool, sucres rapides). L'intervention d'une diététicienne et une adaptation du traitement ARV, en privilégiant les molécules les moins pourvoyeuses de dyslipidémie (cf. ci-dessus) suffisent le plus souvent. En cas de taux de TG > 4 g/L de façon prolongée, un traitement par fibrates est recommandé dans la population générale. Cependant, le bénéfice clinique sur le risque cardiovasculaire d'un traitement par fibrates n'est pas démontré. En cas d'hypertriglycéridémie sévère (> 10 g/L) et persistante, exposant au risque d'ostéonécrose et de pancréatite aiguë, les mesures diététiques doivent être drastiques et un traitement par fibrates est justifié.

Le diabète

L'incidence du diabète de type 2 chez les PVVIH a été étudiée dans plusieurs grandes cohortes européennes, D : A : D [1], la cohorte Suisse [2], APROCO-COPILOTE [3], avec des résultats contradictoires. Le risque de diabète associé à l'infection par le VIH pourrait être aujourd'hui proche de celui de la population générale [4]. Les principaux facteurs de risque de survenue d'un diabète chez les PVVIH sont ceux retrouvés dans la population générale : augmentation de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC), sexe masculin et les mêmes facteurs génétiques de prédisposition. La présence d'une lipodystrophie est également associée à un risque accru de diabète, qu'elle soit de type lipoatrophie ou lipohypertrophie tronculaire.

Diagnostic du diabète

Le diabète est défini par :

- une glycémie à jeun (jeûne de 8 h) ≥ 7 mM/L (1,26 g/L) ou
- une glycémie à n'importe quel moment de la journée $\geq 11,1$ mM/L (2 g/L), la glycémie devant être vérifiée à deux reprises en l'absence de signes évocateurs (polyuropolydipsie, amaigrissement).

Chez les patients à risque élevé de diabète, il est possible de le dépister, en l'absence d'hyperglycémie à jeun, par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) au cours de laquelle la glycémie est mesurée à jeun, puis 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose : une glycémie à T-120 min \geq 11,1 mM/L (2 g/L) permet le diagnostic de diabète.

En l'absence de diabète, des situations à risque (« prédiabète ») sont diagnostiquées lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 5,6 et 7 mM/L (hyperglycémie modérée à jeun) ou lorsque la glycémie à T-120min de l'HGPO est comprise entre 7,7 et 11,1 mmol/L.

Prise en charge du diabète

Le diagnostic d'un diabète doit conduire, le plus tôt possible, à une consultation de diabétologie.

En dehors de quelques particularités évoquées ci-dessous, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui est recommandé en population générale (cf. recommandations de l'HAS, janvier 2013).

Le traitement devra toujours comporter une prise en charge hygiéno-diététique.

Concernant le choix du traitement médicamenteux du diabète, la metformine doit être utilisée en première intention. Une méta-analyse a montré qu'elle permet de diminuer l'insulinémie, l'hypertriglycéridémie, l'IMC et le rapport taille/hanche dans le contexte des lipodystrophies associées au traitement de l'infection par le VIH (BI) [5].

Une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²) doit faire diminuer la dose de metformine (qui ne doit pas dépasser 1 500 mg/j) et renforcer la surveillance rénale.

L'utilisation des inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales, des sulfamides hypoglycémifiants, des glinides, des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, des analogues du GLP1 et de l'insulinothérapie (cf. tableaux annexes « Interactions médicamenteuses ») n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les PVVIH, et suivra donc les recommandations en population générale.

Une modification du traitement antirétroviral pourrait être utile. Une étude récente a montré que les patients sous inhibiteurs de protéase avaient une moins bonne réponse aux traitements hypoglycémifiants [6].

En l'absence de complication cardiovasculaire évoluée, d'insuffisance rénale sévère, ou de pronostic défavorable de la maladie VIH, l'objectif d'HbA1c doit être, dans la majorité des cas, inférieur à 7 %. Néanmoins, chez les PVVIH sous INTI, la valeur de l'HbA1c peut être sous-estimée du fait d'une hémolyse accrue [7]. Il est donc utile de surveiller à la fois la glycémie à jeun et l'HbA1c chez ces patients, et d'utiliser l'autocontrôle glycémique si une dissociation significative des valeurs d'HbA1c et de glycémie est observée.

La place du dosage de la fructosamine dans le suivi des PVVIH n'est pas établie.

En plus des recommandations de prévention et de dépistage cardiovasculaire, du contrôle de la pression artérielle (objectif <130/80 mmHg), du bilan lipidique (cf. chapitres correspondants), les patients diabétiques devront bénéficier régulièrement des examens de dépistage des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), avec examen clinique, recherche de microalbuminurie, et fond d'œil.

Le syndrome métabolique

Le syndrome d'insulinorésistance ou syndrome métabolique, situation à haut risque de diabète mais aussi de maladie cardiovasculaire, est défini par l'association d'au moins 3 éléments clinicobiologiques parmi l'obésité abdominale, l'augmentation de la pression artérielle, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et le HDL-cholestérol bas (cf. tableau 9). Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées. L'harmonisation diagnostique de 2009 [8] permet de tenir compte des différences ethniques dans la répartition de la masse grasse. La présence d'une lipodystrophie clinique chez un PVVIH peut remplacer le critère tour de taille.

Tableau 9. Les critères diagnostiques du syndrome métabolique

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille*	≥ 94 cm chez l'homme ≥ 80 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/L (1,7 mM/L)
HDL Cholestérol	< 0,4 g/L (1 mM/L) chez l'homme < 0,5 g/L (1,3 mM/L) chez la femme
Glycémie	? 1 g/L (5,6 ≥ 1 g/L (5,6 mM/L)

* Les valeurs données ici sont valides pour la population d'origine caucasienne ou africaine. Chez le PVVIH la présence d'une lipodystrophie clinique peut remplacer ce critère.

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

La présence d'un « prédiabète » ou d'un syndrome métabolique impose une prise en charge globale visant à prévenir l'apparition d'un diabète et à contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires.

Cette prise en charge comporte :

- éducation hygiéno-diététique (cf. paragraphe «Prise en charge initiale»);
- arrêt du tabac (cf. paragraphe «Prise en charge initiale»);
- modification du traitement antirétroviral en favorisant les molécules dont le profil métabolique est plus favorable.

Alors que chez les patients naïfs, l'étude STARTMRK n'a pas montré d'effet délétère du raltégravir sur la glycémie, une étude, très limitée en termes d'effectif, chez des patients plus âgés et prétraités a montré que le raltégravir était associé à une dégradation de la tolérance au glucose [9].

Chez les sujets atteints de syndrome métabolique et ayant une glycémie à jeun < 7 mM/L, le bilan annuel pourra comporter une HGPO. Le dosage de l'insulinémie n'a pas d'impact sur la prise en charge du diabète mais permet de dépister précocement une insulinorésistance, de calculer le score HOMA-IR ($HOMA - IR = \frac{Insuline \text{ (à jeun, mU/L)} \times Glucose \text{ (à jeun, mmol/L)}}{22,5}$) et de renforcer les mesures préventives. La surveillance cardiovasculaire, du bilan lipidique et de la pression artérielle est bien sûr essentielle dans ce contexte.

La lipodystrophie

La lipodystrophie ou modification de la répartition du tissu adipeux corporel représente une des complications du traitement antirétroviral.

Épidémiologie et études cliniques

La prévalence de la lipodystrophie dans la population infectée par le VIH est variable au cours du temps et dépendante de l'utilisation de certaines molécules antirétrovirales. La survenue de nouvelles lipoatrophies est aujourd'hui rare du fait de l'arrêt de l'utilisation des nucléosidiques thymidiniques (INTI) comme la stavudine et la zidovudine.

Dans une publication issue de la cohorte suisse, les modifications de répartition des graisses sont estimées à environ 17 % des patients recevant un traitement depuis un peu plus de 6 ans [1]. Ces modifications de répartition du tissu adipeux sont dépendantes de l'âge, la prévalence de la lipohypertrophie passant de 14,3 % chez les moins de 50 ans à 27,6 % chez les plus de 65 ans. Les modifications de répartition du tissu adipeux sont significativement associées aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques.

Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

Le diagnostic des anomalies de répartition des graisses est clinique. Elles se présentent comme des transformations morphologiques intéressant le tissu adipeux et observées sous traitement antirétroviral. Deux présentations cliniques sont à distinguer :

- une fonte adipeuse ou lipoatrophie située plus souvent au niveau du visage (aspect émâcié caractéristique, perte des boules de Bichat), des fesses et des membres avec visualisation anormale des veines ;
- une accumulation du tissu adipeux ou lipo hypertrophie, localisée essentiellement au niveau du tronc avec une augmentation du tissu adipeux sous-cutané et/ou intra-abdominal, une augmentation du volume des seins, du cou et de la région cervicale (bosse de bison).

L'examen clinique initial et au cours du suivi est essentiel :

- la mesure du poids, du tour de taille, ainsi que du tour de poitrine sont facilement réalisables. Ces mesures doivent être effectuées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers sous traitement ;
- la quantification du tissu adipeux est possible mais réservée, en pratique, aux essais thérapeutiques. Le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire de la masse grasse et de la masse maigre. L'évaluation de la répartition des graisses au niveau abdominal (surfaces de tissu adipeux sous-cutané et viscéral) requiert la réalisation d'une coupe de scanner en L4 qui ne fait pas partie du bilan usuel. Celle-ci doit être effectuée chez les patients pour lesquels une chirurgie correctrice est envisagée.

Prise en charge d'une lipodystrophie

Les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont indispensables à la prise en charge de la lipodystrophie.

Les données relatives aux adaptations thérapeutiques sont :

- l'éviction de la stavudine et de la zidovudine est recommandée. L'arrêt de ces molécules a permis d'observer dans plusieurs études d'intervention, une régression partielle de la lipoatrophie périphérique (AI) [2-4] ;
- certains antirétroviraux comme les IP et l'efavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux tronculaire, abdominal et cervical et sont susceptibles de majorer ou d'entretenir la lipodystrophie. Il importe donc dans cette situation de proposer un traitement antirétroviral n'incluant pas d'IP ou d'efavirenz (AII) [5] ;
- l'utilisation d'antirétroviraux autres que les IP et l'efavirenz, moins délétères sur le plan métabolique améliorent le profil lipidique (AII) ;
- le remplacement de l'IP par le raltegravir est peu efficace sur les mesures DEXA de composition corporelle [6] ;
- aucune donnée de l'impact sur le tissu adipeux de l'étravirine, du raltegravir, du dolutégravir et du maraviroc n'est disponible ;
- toute modification du traitement ARV doit être envisagée chez des patients en succès virologique, en tenant compte de l'historique du traitement ARV, des échecs et des résistances éventuelles aux antirétroviraux. Cette modification thérapeutique doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans les 3 mois qui suit le changement (AI).

Place des traitements médicaux dans la lipodystrophie

L'uridine, vendue comme supplément alimentaire, n'a montré aucun bénéfice sur la lipoatrophie et n'est donc pas recommandée [7].

Une étude évaluant un analogue de la GH-RH, la tésamoréline vs placebo, chez 412 PVVIH et lipo hypertrophiques a montré une diminution de 15 % du tissu adipeux viscéral après 26 semaines de traitement sans conséquence toutefois sur le métabolisme lipidique. Malheureusement ce bénéfice a été réversible à l'arrêt du traitement [8]. Compte tenu de l'absence d'AMM européenne dans cette indication, la tésamoréline ne peut être recommandée.

Pour la metformine, aucune étude n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier d'une recommandation.

Intervention réparatrice dans la lipoatrophie

La lipoatrophie peut être stigmatisante et avoir un retentissement psychologique important pour les patients. Il est possible de proposer une intervention réparatrice au niveau du visage avec des produits de comblement résorbables ou une autogreffe de tissu adipeux en complément de la modification du traitement antirétroviral (AI).

Les produits de comblement injectables résorbables qui obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (certification européenne) sont les suivants :

- le New Fill® (Sinclair). Depuis février 2005, le New Fill® et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 % pour les PVVIH (par cure de cinq séances espacées d'un mois). La cure peut être renouvelée après 12 à 18 mois si nécessaire [9]. Pour les patients en échec de New Fill® après une ou plusieurs cures, et ne pouvant payer les produits non remboursés, il est possible et conseillé d'engager des demandes de dérogations exceptionnelles auprès des caisses d'assurance-maladie pour un autre produit (cf. ci-après), ces procédures individuelles étant soumises aux conditions de ressources du patient et au degré de gravité de sa lipoatrophie;
- le Restylane SubQ® (Q-Med) est une forme réticulée d'acide hyaluronique, plus stable et plus durable (10 à 18 mois) [10];
- Radiesse® (Bioform Medical). L'hydroxylapatite de calcium a été approuvé pour la lipoatrophie liée au VIH aux USA par la FDA. Sa tenue moyenne est estimée de 18 à 24 mois. Une étude sur 100 patients montre une amélioration chez tous les patients à 12 mois, persistante chez 90 % d'entre eux à 18 mois, sans nodule [11].

Les produits non résorbables destinés au comblement des rides font l'objet d'une mise en garde par l'ANSM depuis mai 2010. Ils sont déconseillés dans une finalité esthétique (risque d'effets indésirables graves retardés), mais ne sont pas déconseillés dans une finalité reconstructrice.

La chirurgie au niveau du visage par autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman : cette méthode nécessite une anesthésie générale et la quantité de graisse prélevable au niveau abdominal doit être suffisante. Elle permet un maintien au-delà d'un an sans complications [12]. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une réintervention chirurgicale peut être nécessaire. 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.

L'incidence de la lipoatrophie sévère des fessiers a diminué depuis l'abandon des analogues thymidiniques. Dans les cas très sévères, la position assise peut être intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel et des techniques de comblement peuvent alors être utilisées pour restaurer les pertes de volume. Le Macrolane® (acide hyaluronique) a obtenu un agrément CE dans cette application en 2007 (coût d'environ 4 000 €).

Dans certains cas très sévères de lipoatrophie des fessiers, les prothèses de fesses et/ou la lipostructure peuvent être envisagées. L'injection de graisse peut être prise en charge avec un accord personnel de remboursement (demande d'aide exceptionnelle auprès des CPAM, procédure soumise aux ressources et au degré de handicap fonctionnel). Les personnes ayant une lipoatrophie des fessiers entraînant un handicap fonctionnel majeur devraient pouvoir obtenir un remboursement de ces techniques.

Intervention réparatrice dans la lipohypertrophie

Si l'accumulation de graisse au niveau cervical, mammaire ou abdominal est importante et invalidante, le recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration, qui ne concerne que le tissu sous-cutané, est possible. Le patient doit être averti du risque de récurrence plus important que dans la population générale. Ce type d'intervention peut être remboursé après une demande d'entente préalable auprès de l'Assurance-maladie.

Le risque cardiovasculaire

Données épidémiologiques

En France, les maladies cardiovasculaires constituent la 3^e cause de décès des PVVIH si l'on additionne les décès cardiovasculaires et les morts subites qui sont le plus souvent d'origine cardiovasculaire [1]. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) est plus élevé que dans la population générale [2].

Trois facteurs peuvent être proposés dans l'augmentation du risque cardiovasculaire des PVVIH par rapport à la population générale :

- Une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le tabagisme et parfois la prise de substances illicites telles que la cocaïne [3].
- L'exposition aux antirétroviraux :

– INTI

Les données récentes concernant le risque accru d'événements cardiovasculaires avec l'abacavir ne retrouvent pas de lien entre cette molécule et le risque d'IDM [4, 5]. Une association avec la didanosine a été notée. Dans l'étude française réalisée au sein de la FHDH mais pas dans D : A : D, une association avec l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine a aussi été mise en évidence [6, 7]. Aucune association n'a été observée pour les autres INTI.

– INNTI

Aucun effet de l'exposition aux INNTI n'a été, à ce jour, mis en évidence sur le risque d'infarctus [6, 7].

– Inhibiteurs de protéase

L'exposition cumulée aux IP, notamment indinavir, lopinavir, fos-amprénavir, a été associée de façon robuste au risque d'IDM [6, 7]. Dans ces études, il n'y avait en revanche pas d'association significative avec l'exposition au saquinavir. Cet effet ne s'explique qu'en partie par la dyslipidémie induite par les IP, l'insulinorésistance et le diabète de type 2. En outre, cet effet n'est pas différent selon que l'inhibiteur est utilisé avec ou sans ritonavir.

Dans l'étude française, l'augmentation du risque (Odds ratio) d'IDM est de 1,15 (IC à 9 % : 1,06-1,26) par année d'exposition. Pour un patient dont le risque de base est celui observé dans la cohorte ANRS CO4, 1,24 pour mille patients-années, soit 1,2 % après 10 ans, il faut traiter 29 patients avec un IP pendant 10 ans pour observer un infarctus de plus. Si le risque de base est de 20 % à 10 ans, il suffit de traiter 3 patients pendant 10 ans avec un IP pour observer un infarctus en plus. Il est donc recommandé d'éviter les IP pour une durée longue chez un patient ayant un niveau de risque élevé (AIIa). Il est particulièrement important d'évaluer le risque d'infarctus chez tous les patients en identifiant et en comptabilisant le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire sans oublier les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce.

Récemment, la cohorte DAD n'a pas observé de lien entre l'atazanavir et le risque d'IDM [8]. Il n'existe pas de données pour le darunavir, le raltégravir ou le maraviroc.

- Les effets propres de l'infection à VIH, mis en évidence par les résultats de l'essai SMART [9]. Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-média (IMT) montrent que le VIH lui aussi est un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la réplication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose [10, 11]. De plus en plus d'études insistent sur le rôle de l'activation immune persistante comme facteur de risque accru de développer de l'athérosclérose et un IDM [12, 13].

Au total, même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, il apparaît qu'au-delà des facteurs de risque classiques, l'infection par le VIH non contrôlée, l'activation immune et le traitement antirétroviral (durée d'exposition aux IP) participent au surrisque d'infarctus du myocarde des PVVIH.

Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?

L'interrogatoire doit rechercher :

- les facteurs classiques qui doivent impérativement figurer dans le dossier médical du patient et être réévalués régulièrement en particulier pour les facteurs modifiables (cf. tableau 8);
- des facteurs spécifiques tels que l'utilisation de cocaïne ou autres drogues illicites.

L'examen clinique doit rechercher activement à l'interrogatoire des arguments pour :

- un accident ischémique cérébral transitoire;
- une claudication intermittente;
- des signes d'athérosclérose infracliniques (absence d'un pouls, souffle vasculaire, anévrisme de l'aorte abdominale...).

Cette démarche de dépistage doit conduire à une prévention active avec en priorité une éducation du respect des règles hygiéno-diététiques, dont l'efficacité a été prouvée, puis à une prévention médicamenteuse si nécessaire si le risque cardiovasculaire du patient est élevé.

La stratification du risque doit se baser sur le calcul du risque de Framingham à 10 ans modifié pour la France d'avoir un IDM (dès que le patient a plus de deux facteurs de risque) en colligeant un à un les facteurs de risque dits classiques (cf. tableau 8).

Définition des patients à haut risque cardiovasculaire

Les patients à haut risque cardiovasculaire sont :

- les sujets ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans > 20 % (selon Framingham modifié (cf. tableau 8);
- les sujets ayant déjà présenté une maladie coronaire ou vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs > au stade 2);
- les patients ayant un diabète de type 2 avec une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 heures ou clearance de la créatinine < 60 mL/mn), ou diabétiques avec au moins 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 heures).

Pour ces deux dernières catégories, il n'est pas nécessaire de mesurer le score de Framingham.

Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire

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

- Prise en charge du sevrage du tabagisme

Celle-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'IDM (réduction du risque de 20 %) et sur les autres complications (cancers).

- Éducation hygiéno-diététique

L'éducation diététique doit pouvoir s'appuyer sur une consultation spécialisée. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (cf. paragraphe «Prise en charge initiale»).

- Envisager une modification du traitement antirétroviral avec remplacement de l'IP (BIIa).

– Prise en charge d'une dyslipidémie selon les recommandations en population générale, l'infection par le VIH constituant dans certains cas un facteur de risque indépendant à prendre en compte (cf. tableau 7 et 8) (AII).

– Chez les patients à risque élevé de présenter un évènement cardiovasculaire (score de risque à 10 ans supérieur à 20 %), une faible posologie d'aspirine est recommandée (75-325 mg/j) comme dans la population générale en prévention primaire.

Place des biomarqueurs de risque dans la stratification du risque d'IDM

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

Hypertension artérielle

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

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

La recherche de l'atteinte d'un organe cible est une priorité et doit s'effectuer lors du bilan initial et au cours du suivi du patient hypertendu (tous les ans), comme une hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG et/ou en échocardiographie, une insuffisance rénale, la présence d'une micro ou macroprotéinurie, et la diminution de l'index de pression systolique. Enfin, l'association d'une HTA à des conditions cliniques particulières (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, maladie rénale, atteinte vasculaire périphérique, rétinopathie avancée) font de ces patients hypertendus des sujets à haut risque, qui doivent bénéficier d'un contrôle tensionnel strict, amenant souvent à la prescription d'une association de plusieurs antihypertenseurs [14, 15].

Qui adresser à une consultation cardiologique ?

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

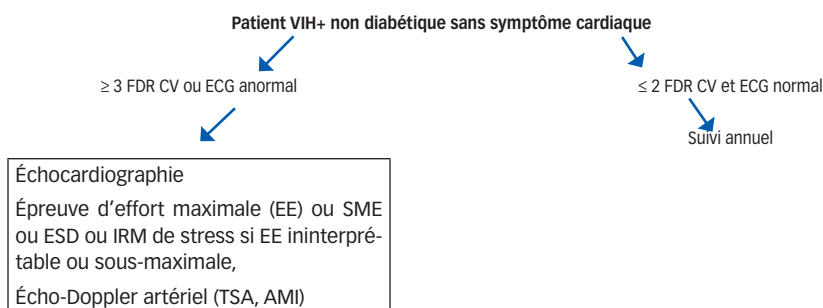
- les personnes présentant des symptômes cardiovasculaires (douleur thoracique, dyspnée, palpitations, œdèmes des membres inférieurs, claudication intermittente, souffle vasculaire, hypertension artérielle) ;
- les personnes avec une anomalie électrocardiographique (signes d'ischémie silencieuse : onde Q de nécrose et/ou sous-décalage du segment ST, arythmie, extrasystoles, trouble de la conduction) ;
- les personnes à haut risque cardiovasculaire ;
- les personnes > 50 ans désirant reprendre une activité physique ;
- les personnes > 50 ans et présentant plus de 2 facteurs même asymptomatiques et avec un ECG normal, pour des compléments d'examen (échocardiographie, test d'ischémie, échographie vasculaire).

Récemment, il a été observé que la sensibilité de la scintigraphie myocardique pour détecter une ischémie myocardique silencieuse était meilleure chez les PVVIH asymptomatiques s'ils sont des hommes de plus de 52 ans, avec au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire (valeur prédictive négative = 100 %) [16].

À quelle fréquence doit-on réaliser une consultation cardiologique avec ECG ?

- Tous les 6 mois : en prévention secondaire.
- Tous les ans : chez un hypertendu compliqué (atteinte cardiaque, rénale) ou un diabétique.
- Tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque sans tenir compte du diabète.

Figure 2. Arbre décisionnel d'exploration complémentaire CV en prévention primaire



L'échocardiographie recherche une dysfonction ventriculaire gauche, une valvulopathie et/ou une hypertension artérielle pulmonaire.

Le test d'ischémie (EE, SME, ESD ou IRM) recherche une ischémie myocardique silencieuse pouvant conduire à une coronarographie et une éventuelle revascularisation coronaire.

L'écho-Doppler artériel recherche une plaque ou sténose artérielle conduisant à la prescription de statine et/ou une revascularisation si nécessaire.

FDR : facteur de risque cardiovasculaire ; EE : épreuve d'effort

SME : scintigraphie myocardique d'effort ; ESD : échocardiographie de stress

IRM : imagerie par résonance magnétique

Le risque rénal

L'épidémiologie des atteintes rénales spécifiques du VIH s'est considérablement modifiée. La prévalence de la néphropathie associée au VIH (HIV-associated nephropathy ou HIVAN) a diminué depuis l'utilisation des thérapies antirétrovirales (ARV) hautement actives. Cependant, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette population reste stable depuis la fin des années 1990. En effet, la période actuelle voit l'émergence d'atteintes rénales nouvelles, conséquence en partie des comorbidités, du vieillissement de la population et de l'exposition cumulée et prolongées à certains ARV.

Pourquoi rein et VIH?

Il faut d'abord, comme en population générale, bien distinguer i) l'insuffisance rénale chronique (IRC) définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/mn sur une période d'au moins 3 mois ; ii) la maladie rénale chronique (MRC) définie par un DFG > 90 ml/mn associé à un autre marqueur d'atteinte rénale, ou un DFG entre 60 et 89 ml/mn (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 10. Les 5 stades de la maladie rénale

Stades	Description	DFG MDRD* (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale stade 1 Présence d'au moins un marqueur d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, anomalie morphologique rénale	> 90
2	Maladie rénale stade 2	60-90
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15 Traitement de suppléance

Globalement, la prévalence de l'insuffisance rénale chez les PVVIH est de 5 à 9 % et celle de la maladie rénale chronique est de 15 à 20 % (Mocroft et al. 2007, Wyatt et al. 2007, Cheung et al. 2008, Fernando et al. 2008). L'incidence de la maladie rénale chronique est significativement augmentée dans la population infectée par le VIH pour représenter environ 1/100 personnes-années [1-3]. Globalement, le risque rénal est multiplié d'un facteur de 5 à 10 dans la population infectée par le VIH comparée à la population générale, que ce soit pour la maladie rénale chronique [4] ou l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés [5]. Les principaux facteurs de risque de MRC sont : l'âge, le sexe féminin, l'origine ethnique (africaine ou antillaise), les co-infections VHB/VHC, l'HTA, le diabète, la dyslipidémie, un taux de CD4 bas et l'exposition à l'indinavir, à l'atazanavir ou au ténofovir [1-3] (BII).

Au-delà de la potentielle néphrotoxicité directe du virus ou de ses traitements, les complications métaboliques telles que l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie, observés de plus en plus souvent chez les PVVIH, retentissent sur la fonction rénale. Ainsi, l'atteinte glomérulaire actuellement la plus fréquente est une lésion glomérulaire « adaptative » de type hyalinose segmentaire et focale (HSF) conséquence en partie des comorbidités, des troubles métaboliques du vieillissement de la population [6] (cf. tableau 11). La fonction rénale est un facteur pronostique indépendant majeur de mortalité avec l'âge, l'hémoglobine, le taux de CD4, le niveau de charge virale, l'atteinte hépatique et les marqueurs de l'inflammation [7]. Ces données impliquent d'inclure dans le suivi des patients une surveillance régulière de la biologie néphrologique.

Tableau 11. Les atteintes rénales au cours de l'infection VIH

Chez les patients sans traitement			Chez les patients traités par ARV
Liées au VIH	Liées au déficit immunitaire	Liées au traitement	Autres
HIVAN MAT GN à complexes immuns	Néphropathies interstitielles infiltratives (mycobactéries, LNH, DILS...) Néphropathies interstitielles infectieuses GN postinfectieuses	Directement : Néphrotoxicité Indirectement : IRIS	Néphropathie diabétique Néphropathies vasculaires Co-infections VHB/VHC...

HIVAN : HIV associated nephropathy, MAT : microangiopathie thrombotique, GN : glomérulonéphrites, LNH : lymphomes non hodgkiniens, DILS : diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, IRIS : immune restoration inflammatory syndrome.

Comment rechercher les anomalies rénales ?

La fonction du rein s'évalue grâce au calcul du DFG et de la mesure sur échantillon de la protéinurie.

Aucune méthode d'estimation du DFG n'a été validée spécifiquement dans cette population. Le DFG reste estimé à partir du dosage de la créatinine plasmatique en utilisant différentes formules comme celles de Cockcroft et Gault, celle du MDRD (Modification of the Diet of Renal Disease) (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration, http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi) ou celle de CKD-EPI (<http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>) si la créatininémie est mesurée par une technique enzymatique. Bien qu'historiquement, toutes les adaptations thérapeutiques se fassent encore à partir de la formule Cockcroft, celles de MDRD et de CKD-EPI sont préférées par les néphrologues.

La recherche d'une protéinurie est également indispensable. Dans un contexte où tout type d'atteinte néphrologique peut survenir (néphroangiosclérose, glomérulopathie, anomalie tubulo-interstitielle), la bandelette urinaire apparaît aujourd'hui manquer de sensibilité pour continuer à être utilisée dans un cadre de dépistage.

Sur un simple échantillon urinaire (de préférence le matin), la mesure de la protéinurie, de l'albuminurie et de la créatinurie permet de distinguer assez facilement les différentes situations pathologiques (cf. figure 3).

En cas d'anomalie sur un premier bilan (cf. figure 3), Il est recommandé de répéter une deuxième fois les dosages pour confirmation et de compléter par un ECBU. Lorsqu'une glycosurie a été dépistée par bandelette, elle doit être contrôlée par mesure sur un échantillon d'urine.

Lorsque les anomalies sont confirmées, les examens complémentaires suivants sont proposés :

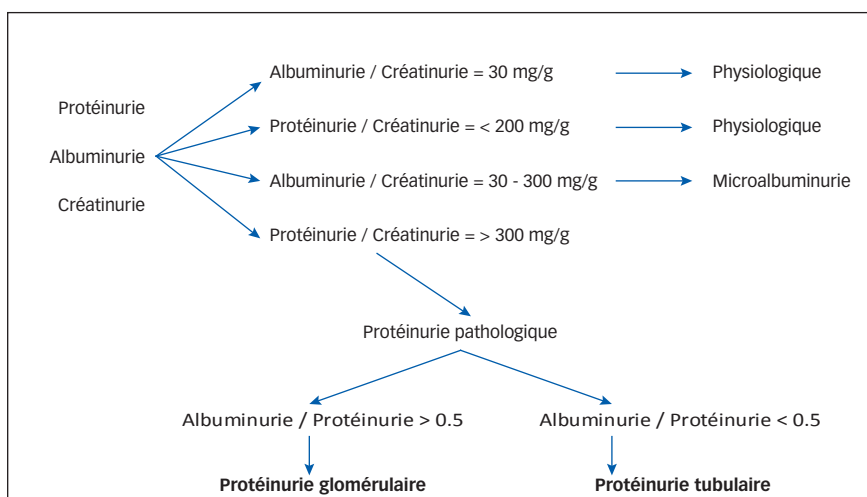
- échographie rénale (pour mesure de la taille des reins, morphologie de l'arbre urinaire et recherche de résidu postmictionnel);
- électrophorèse des protides plasmatiques et électrophorèse des protéines urinaires sur échantillon d'urine.

Une atteinte glomérulaire se traduit par une prédominance de l'albuminurie. La microalbuminurie (30 à 300 mg/24 h) est un marqueur de néphropathie glomérulaire débutante à un stade précoce, mais également de lésions vasculaires généralisées.

Une atteinte tubulaire se traduit par la présence d'une protéinurie de petit poids moléculaire, en particulier la bêta-2 microglobuline et les chaînes légères des immunoglobulines. Ce dosage sera alors couplé aux dosages des métabolites fonctionnels du tubule (glycosurie normoglycémique, hypokaliémie à kaliurèse inadaptée, hypophosphorémie, hypouricémie et acidose métabolique hyperchlorémique).

La finalité de ces examens est d'orienter le diagnostic vers un mécanisme glomérulaire ou tubulaire rénal.

Figure 3. Orientation de l'atteinte néphrologique en fonction de la protéinurie, albuminurie et créatinurie sur échantillon



Quand rechercher les anomalies rénales ?

Du fait des facteurs de risque vasculaires, du vieillissement des PVVIH et de la néphrotoxicité potentielle des ARV, il est recommandé d'évaluer la fonction globale du rein chez tout PVVIH au moment du diagnostic de l'infection par le VIH puis au moins annuellement (DFG / MDRD, protéinurie, albuminurie, créatinurie sur échantillon).

Pour les PVVIH présentant au moins 2 facteurs de risque néphrologique (âge > 50 ans, sexe féminin, origine africaine ou antillaise, co-infections virales VHC ou VHB, HTA, diabète, dyslipidémie, CD4 < 200/mm³ ou exposition à l'indinavir, à l'atazanavir ou au ténofovir), il est recommandé de réaliser ce contrôle tous les 6 mois. Il faudra rajouter, phosphorémie

et glycosurie pour les patients traités par une combinaison contenant du ténofovir. L'existence d'anomalies néphrologiques conditionne la suite de la surveillance.

Cas particulier de la néphrotoxicité du ténofovir et de l'atazanavir

La néphrotoxicité du ténofovir semble être une complication peu fréquente, mais potentiellement grave et irréversible. Même si cette notion est discutée, on doit considérer que sa toxicité est concentration dépendante [8]. Une étude de tolérance portant sur 455 392 personnes-années d'exposition au TDF rapporte un événement rénal grave chez 0,5 % d'entre eux et une élévation de la créatininémie chez 2,2 % [9]. Le ténofovir est associé à la survenue de dysfonction tubulaire proximale voire de syndrome de Fanconi, d'insuffisance rénale aiguë [10, 11] et d'insuffisance rénale chronique. L'âge, un faible poids corporel, l'insuffisance rénale préexistante, un faible taux de CD4 et l'utilisation concomitante d'IP/r [3, 12-14], représentent des facteurs de risque de néphrotoxicité du ténofovir. L'examen microscopique et ultrastructural soutient l'hypothèse mitochondriale de la toxicité du ténofovir plus marquée au niveau des tubules proximaux, conduisant à la nécrose tubulaire aiguë toxique et aux marqueurs clinicobiologiques de tubulopathie proximale [15]. Une étude a montré une forte association entre la dysfonction tubulaire induite par le ténofovir et un polymorphisme du gène *ABCC2* codant pour la protéine de multirésistance 2 (MRP2), qui est en partie responsable de l'efflux du ténofovir à partir de la cellule tubulaire proximale [16]. Le ténofovir est éliminé par excrétion rénale et l'exposition au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux.

Chez les patients présentant un DFG < 80 ml/mn, le ténofovir devra être utilisé selon la balance bénéfique/risques tenant compte notamment de la présence d'autres facteurs de risque d'insuffisance rénale. À partir d'un DFG \leq 60 ml/mn confirmé, si le ténofovir ne peut être évité, il est recommandé d'effectuer un dosage plasmatique du médicament afin d'en réduire la posologie en cas de concentration élevée.

La prescription du ténofovir devra être définitivement interrompue en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation rapide du DFG imputable au médicament (Alla). Le traitement symptomatique de l'atteinte tubulaire proximale, outre l'arrêt du ténofovir est basé sur la supplémentation par vitamine D et phosphate oral (ostéomalacie).

L'atazanavir mérite une vigilance néphrologique particulière puisque des cas de néphropathies interstitielles aiguës et d'accidents lithiasiques ont été signalés depuis son introduction en 2005 [17]. De plus, les études de cohorte sur l'insuffisance rénale ont toutes évoqué un signal concernant l'exposition prolongée à l'atazanavir [3, 12-14] (All). L'exposition cumulée au ténofovir et/ou l'atazanavir est associée à un risque accru de tubulopathie proximale chez les PVIH (All) [11].

Les lithiases

Dans les pays développés, le taux de prévalence se situe entre 4 % et 20 %. Les facteurs de risque alimentaires pour la maladie lithiasique sont importants, restant différents selon l'âge et le sexe. Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire tels que le diabète de type 2, l'hypertension et l'obésité, fréquents chez les PVIH traitées, sont associés à la survenue de lithiase rénale. Les lithiases médicamenteuses représentent quant à elles entre 1 % et 2 % de l'ensemble des calculs urinaires. Dans les années 1990, l'indinavir était responsable de lithiase urinaire chez 12 % des personnes sous traitement. Actuellement, l'atazanavir est devenu l'antirétroviral le plus inducteur de lithiase urinaire avec, lorsqu'elle survient, un délai médian entre le début du traitement par atazanavir et la première lithiase rénale documentée de 1,7 ans [18]. Des lithiases rénales ont été également rapportées avec le darunavir [Base de données Thériaque : <http://www.theriaque.org>]. Étant donné que l'atazanavir est un IP de première intention, le médecin traitant doit être au courant de cette complication potentielle de la thérapie, des facteurs de risques et des examens à réaliser en cas de lithiases (cf. tableau 10).

Lorsqu'une maladie lithiasique apparaît chez un PVVIH sous ARV contenant l'atazanavir, l'indinavir voire le darunavir, il convient de procéder à l'analyse des cristaux et de considérer la survenue de cet évènement avec l'intégralité des facteurs de risque lithiasiques VIH et non VIH de chaque patient.

Tableau 12. Examens de routine en cas de lithiase urinaire

<ul style="list-style-type: none"> • Sang Créatininémie et DFG [MDRD] Électrolytes : calcium, magnésium, phosphate Acide urique Parathormone, 25 OH Vitamine D • Urine Sédiment urinaire, y compris mesure du pH urinaire ECBU Électrolytes : calcium, magnésium, phosphate Urate, oxalate, citrate • Analyse du calcul • Scanner rénal basse dose non injecté
--

Quand adresser le patient chez le néphrologue ?

- Un avis néphrologique urgent (voire une hospitalisation) doit être obtenu en cas :
- d'insuffisance rénale aiguë ;
 - d'insuffisance rénale rapidement progressive ;
 - d'une protéinurie abondante (≥ 3 g/24 h).

Une consultation programmée sans urgence sera proposée dans les autres situations :

- HTA ;
- déclin progressif du débit de filtration glomérulaire estimé ($> 3 - 5$ mL/min/an ou à défaut > 10 mL/min/2 ans) ;
- troubles métaboliques non menaçants ;
- protéinurie < 3 g/24 h.

Conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale ?

En dehors d'un lien de causalité entre l'insuffisance rénale et le traitement antirétroviral, il est recommandé une adaptation posologique, qui se fera pour les ARV éliminés par voie urinaire, le plus souvent à partir d'un DFG < 60 mL/mn. (cf. tableau d'adaptation posologique en annexe).

La prescription du ténofovir devra être définitivement interrompue en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation rapide du DFG imputables au médicament (AII).

Les mesures générales applicables à tous patients en insuffisance rénale seront renforcées :

- éviction des néphrotoxiques (antibiotiques, produits de contrastes iodés, etc.) parfois pris en automédication (AINS, anabolisants, tradithérapie, etc.) ;
- vigilance en cas de risque de déshydratation importante (diarrhée, hyperthermie, etc.) ;
- renforcement des mesures d'hygiène de vie (poids, tabac, alimentation) ;
- contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, diabète, tabac) ;
- initiation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes de l'angiotensine II.

La présence d'une IRC terminale peut conduire à diminuer de façon non justifiée la posologie de certains médicaments et à éviter certains autres par peur d'une intolérance rénale conduisant les patients infectés dialysés à recevoir souvent un traitement antirétroviral non optimal [19]. L'indélectabilité de la charge virale doit être l'objectif du traitement ARV pour tout patient VIH, même dialysé.

Transplantation rénale et VIH

La transplantation rénale doit être envisagée chez des patients dialysés suivis régulièrement et ayant une infection virale contrôlée avec un niveau de lymphocytes CD4 > 200/mm³. Ces personnes doivent être inscrites sur les listes de greffe. Les résultats récents montrent une survie des greffons et des patients comparables à celle de patients non infectés par le VIH à un an, mais au prix d'épisodes de rejet plus fréquents et plus graves [20]. La transplantation requiert une prise en charge multidisciplinaire compte tenu des interactions possibles entre antirétroviraux et immunosuppresseurs.

Les nouvelles molécules et le rein : cobicistat et dolutégravir

Cf. chapitre « Traitement antirétroviral ».

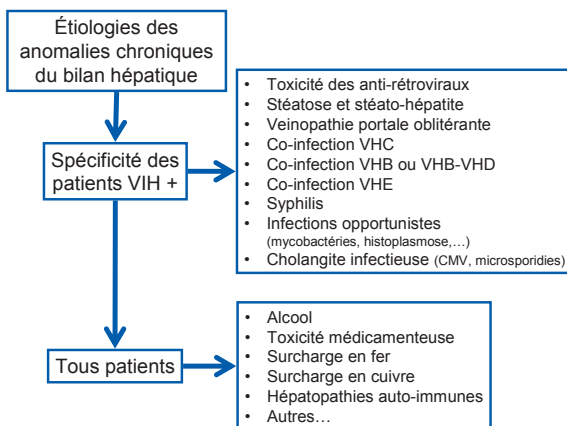
Le risque hépatique

Morbidité et mortalité hépatique chez les personnes vivant avec le VIH

Les hépatopathies représentaient en France en 2010 13 % de la mortalité des PVVIH, soit la 3^e cause de mortalité dans cette population [1]. La co-infection VHB ou VHC était impliquée dans 96 % de ces décès, associée dans 37 % des cas à une consommation excessive d'alcool (>30 g/j).

En l'absence de co-infection VHB ou VHC, l'incidence de survenue d'une augmentation chronique des transaminases chez les PVVIH est estimée à 3,9 cas pour 100 personnes-années (IC 95 % : 3,5-4,3) [2], associée de façon indépendante à une charge virale VIH > 100 000 copies/mL, un IMC > 25 kg/m², à l'utilisation de stavudine ou zidovudine, à une consommation excessive d'alcool et à une origine ethnique autre qu'africaine [2]. En pratique, certaines causes sont plus spécifiquement recherchées chez les PVVIH mais un bilan complet est nécessaire (cf. figure 4).

Figure 4 : Principales causes de perturbation du bilan hépatique chez les PVVIH



Complications hépatiques des antirétroviraux (ARV)

Les anomalies du bilan hépatique sous traitement ARV sont fréquentes et de mécanisme différent (cf. tableau 13). Dans les premières semaines de traitement (anomalies précoces), il s'agit le plus souvent d'une hépatite de type immuno-allergique s'intégrant parfois dans un syndrome d'hypersensibilité. Il peut s'agir aussi d'une toxicité mitochondriale ou d'une toxicité directe. L'augmentation initiale des CD4 peut aussi s'accompagner d'un syndrome de restauration immunitaire avec atteinte hépatique. À distance (anomalies tardives), les ARV sont plutôt responsables de stéatose ou de stéatohépatite associées aux anomalies métaboliques. L'avis d'un hépatologue est le plus souvent souhaitable.

Tableau 13. Mécanismes possibles de la toxicité hépatique des antirétroviraux

Classes d'ARV	Reconstitution immunitaire	Réaction hypersensibilisabilité	Toxicité directe	Toxicité mitochondriale	Stéatose / Stéatohépatite
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse	1	2		1,3	1,3
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	1	1	4		1
Inhibiteurs de Protéase	1	5	6		1,7
Inhibiteurs d'intégrase	1				
Inhibiteurs d'entrée	1	1			
Inhibiteurs de fusion	1				

■ toxicité hépatique possible;

■ Plein : pas de toxicité hépatique décrite habituellement avec ce mécanisme.

¹ possible avec toutes les molécules de cette classe; ² possible avec abacavir; ³ plus fréquent avec stavudine, didanosine et zidovudine; ⁴ possible avec névirapine et efavirenz; ⁵ possible avec fos-amprenavir et darunavir; ⁶ plus fréquent avec tipranavir; ⁷ plus fréquent si boostées par ritonavir.

Atteinte hépatique précoce

La gravité de l'atteinte hépatique est habituellement classée selon le degré d'augmentation des transaminases (hépatites cytolytiques; cf. tableau 12) même si l'augmentation des phosphatases alcalines (PA) est à prendre en compte. On distingue 3 types d'hépatopathies basées sur le rapport entre l'augmentation de l'ALAT et des phosphatases alcalines (PA) exprimées en multiple de la limite supérieure de la normale (LSN) : l'atteinte hépatique est dite cytolytique pour un rapport ALT/PA ≥ 5 , cholestatique pour un rapport ALT/PA ≤ 2 et mixte pour un rapport entre 2 et 5.

Tableau 14. Gravité de l'augmentation des transaminases en fonction de la limite supérieure de la normale (LSN; d'après critères ACTG) ou de la valeur initiale de base si celle-ci n'était pas normale (d'après Sulkowski et al.)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Critères ACTG*	1,25-2,5 x LSN	2,5-5 x LSN	5-10 x LSN	> 10 x LSN
Sulkowski et al. [3]	1,25-2,5 x base	2,5-3,5 x base	3,5-5 x base	> 5 x base

* AIDS Clinical Trials Group. Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville, MD : Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases ; 1996.

L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique sous ARV (grade 3 et 4) varie de 2 à 18 % dans les études d'enregistrement de phase 3 (cf. tableau 3) [4]. Il s'agit le plus souvent d'une cytolyse associée ou non à une cholestase. En interrogeant la base de pharmacovigilance Hepatox[®], la fréquence des atteintes hépatiques varie en fréquence et en intensité entre les différentes classes d'ARV et au sein d'une même classe (cf. tableau 15). Les facteurs associés le plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VHC ou VHB, une consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge, la durée d'exposition aux ARV et l'augmentation rapide des CD4 dans les premières semaines de traitement.

Tableau 15. Fréquence des anomalies biologiques hépatiques selon les différents traitements antirétroviraux

Médicaments antirétroviraux		ALAT grade 3 – 4 ¹	% maximum d'anomalies biologiques hépatiques ²	% maximum d'hépatites aiguës ³
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	abacavir	6 %	3,4 %	0,7 %
	didanosine	6 %	38,1 %	17 %
	emtricitabine	2-5 %	–	–
	lamivudine	3,7-3,8 %	44 %	12,5 %
	stavudine	6-13 %	65,6 %	17,1 %
	ténofovir	4 %	11,1 %	–
	zidovudine	4,1 %	44 %	26,3 %
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	efavirenz	2-8 %	18,8 %	12,2 %
	étravirine	2,6 %	–	3 %
	névirapine	5,3-14 %	47,1 %	37,5 %
	rilpivirine	1,6 %	–	–
Inhibiteurs de protéase (IP)	atazanavir	3-9 %	–	6 %
	darunavir	5,6-6,9 %	–	0,5 %
	fosamprenavir	4-8 %	–	7,7 %
	indinavir	2,6-4,9 %	8 %	13 %
	lopinavir	3-11 %	18,2 %	82 %
	ritonavir	5,3-8,5 %	44 %	32,1 %
	tipranavir	9,7 %	–	11 %
Inhibiteur d'intégrase	raltegravir	4 %	25 %	9 %
Inhibiteur d'entrée	maraviroc	2,4 %	50 %	4,5 %
Inhibiteur de fusion	enfuvirtide	5,4-6,2 %	–	–

¹> 5 LSN (limite supérieure de la normale) pour ALAT dans les études d'enregistrement de chaque médicament [3];

² 1,1-6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou 1,1-1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2, mars 2013);

³> 6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou > 1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2, mars 2013).

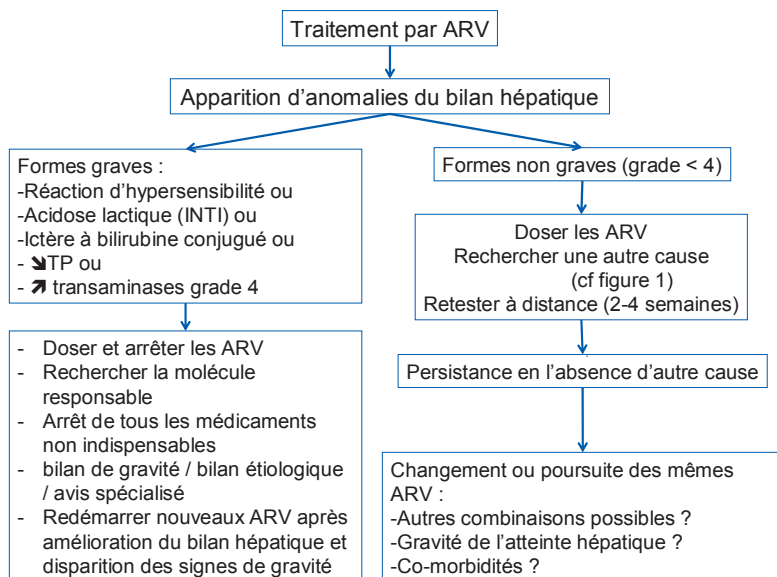
Le mécanisme physiopathologique est le plus souvent de type immuno-allergique pour la névirapine et l'abacavir, avec une réaction d'hypersensibilité incluant fièvre et signes cutanés parfois sévères (rashes), imposant l'arrêt du traitement. Pour la névirapine, les facteurs prédisposants sont la présence de l'allèle HLA-DRB1*0101 associé à un taux de CD4 > 250/mm³ chez la femme et > 400/mm³ chez l'homme. Pour l'abacavir, il s'agit de la présence de l'allèle HLA-B*5701.

Avec l'efavirenz, des anomalies hépatiques précoces ont été observées, associées à un haplotype du CYT2B6. Elles sont en règle générale peu sévères et peuvent être associées à des manifestations cutanées.

Les inhibiteurs de protéase du VIH ont, en général, une meilleure tolérance hépatique que les INNTI. Cependant, une hépatotoxicité précoce (dose dépendante) a été rapportée avec le tipranavir/r avec une fréquence supérieure à celle des autres IP/r. Dans le cas de l'atazanavir et de l'indinavir, l'augmentation de la bilirubine totale à prédominance non conjuguée (ou bilirubine libre) est liée à une interaction avec l'UGTA1 et ne témoigne pas d'une toxicité hépatique.

En pratique, en cas d'anomalies précoces du bilan hépatique ou de symptômes associés à l'atteinte hépatique, des signes de gravité doivent être recherchés, conduisant à l'arrêt des ARV : acidose lactique, signes d'hypersensibilité, ictère à bilirubine conjuguée, insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et du facteur V et/ou augmentation des transaminases de grade 4. En fonction de la présence ou non de ces signes, il est proposé l'attitude décrite dans figure suivante.

Figure 5. Algorithme décisionnel en cas d'apparition d'anomalies précoces du bilan hépatique sous traitement antirétroviral



Anomalies tardives métaboliques : stéatose et stéatohépatite

La stéatose et la stéatohépatite sont en général multifactorielles, avec notamment l'impact direct de certains ARV (par le biais d'une toxicité mitochondriale), les perturbations induites du métabolisme glucidolipidique et la survenue d'un syndrome métabolique. Le développement d'une insulino-résistance apparaît comme un élément central dans le développement de la stéatose hépatique.

Les PVVIH présentent un risque important de stéatose (30-40 %). La présence d'une lipodystrophie, d'une inflation du tissu adipeux intraviscéral ou d'éléments du syndrome métabolique est un facteur de risque de stéatose. La stéatose hépatique isolée est à faible risque évolutif. La présence de signes d'inflammation et de lésions hépatocytaires (balonisation, nécrose) associées à une stéatose macrovacuolaire ou mixte signe la stéatohépatite non alcoolique (NASH) avec un risque significatif d'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications. L'atteinte microvacuolaire pourrait signifier une atteinte mitochondriale évocatrice d'une toxicité médicamenteuse directe.

Le taux de stéatose peut aller jusqu'à 70 % chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 3. Cette part excessive de stéatose liée au VHC de génotype 3 est viro-induite, régresse sous traitement anti-VHC, avec une probabilité de réponse qui ne semble pas affectée par l'existence de cette stéatose. Le taux de stéatose en cas de co-infection VHC d'un autre génotype est similaire à celui observé en l'absence de co-infection VHC, avec les mêmes facteurs de risque.

La recherche d'une stéatose est recommandée chez les patients présentant des troubles métaboliques ou une élévation inexplicable des transaminases.

La recherche d'une stéatose par échographie, peu sensible, permet de dépister des stéatoses > 30 %. L'IRM est un examen plus sensible. Les tests non invasifs pour le diagnostic spécifique de NASH n'ont pas été validés chez les PVVIH. La ponction biopsie hépatique permet de porter le diagnostic de NASH et d'en évaluer la sévérité.

Le respect des règles hygiéno-diététiques, bénéfiques dans la population générale, est recommandé et le patient doit être aidé dans leur mise en œuvre : exercice physique régulier, arrêt de l'alcool, régime équilibré et hypocalorique en cas de surpoids. Elles permettent de diminuer la résistance à l'insuline.

Certains INTI sont plus fréquemment en cause et doivent être évités (cf. tableau 1). Cependant les IP/r et les INNTI peuvent également être impliqués. Les comorbidités doivent être systématiquement recherchées et traitées (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie). Néanmoins, aucun traitement (metformine, thiazolidinediones, acide urso-désoxycholique, vitamine E, L-carnitine...) n'a montré de bénéfice clinique ou histologique et ne peut donc être recommandé.

Maladie vasculaire du foie et VIH

L'hyperplasie nodulaire régénérative est une entité anatomopathologique rare dont les mécanismes physiopathologiques restent mal définis. Elle est considérée comme une maladie vasculaire du foie à l'origine de troubles de perfusion hépatique. Certains territoires mal perfusés s'atrophient au profit de territoires normalement perfusés, sièges d'une régénération nodulaire hépatique. Ces anomalies de perfusion sont dues chez le PVVIH à des troubles acquis de la coagulation entraînant une thrombose des veinules portales et correspondant à une entité appelée HIVOP (veinopathie oblitérante portale liée au VIH). Les facteurs favorisants sont la durée du traitement par ARV, la prise de didanosine et des affections inflammatoires diverses. L'hypothèse physiopathologique fait intervenir un déficit immunologique acquis en protéine S. Cette hépatopathie se révèle initialement par une hypertension portale et peut se compliquer de thrombose porte et évoluer vers la fibrose et la cirrhose.

Le diagnostic est évoqué sur l'association thrombopénie et cholestase anictérique, sur la présence d'une hypertension portale sans insuffisance hépatocellulaire et sur un taux de protéine S abaissé comparativement au taux de protéine C. Le diagnostic est affirmé sur la biopsie du foie qui doit être de bonne taille, mais il peut être difficile en cas de co-infection associée. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants et les traitements de l'hypertension portale (bêtabloquants non cardiosélectifs, ligature des varices œsophagiennes voire pose de TIPS). Dans les formes évoluées avec hypertension portale réfractaire, une transplantation hépatique pourra être proposée.

En conclusion et en pratique

En cas de survenue d'anomalies différées et/ou chroniques du bilan hépatique, il est recommandé :

- dans tous les cas, considérer l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire incluant un hépatologue ;
- d'éliminer une hépatite virale chronique B, C voire E (méconnue/acquise depuis le dernier contrôle/réactivée) ;
- d'éliminer une hépatite auto-immune ou de surcharge (fer, cuivre) ;
- d'écarter une cause toxique (alcool, drogues, médicaments, plantes) ;
- de vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ;
- de vérifier les dosages pharmacologiques des antirétroviraux (IP, INNTI, inhibiteurs d'intégrase, antagonistes de CCR5) dans les intervalles thérapeutiques ;
- de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle (biologie, tests biochimiques d'évaluation de la fibrose, élastométrie hépatique, échographie ou IRM hépatique) ;
- de réaliser une ponction biopsie hépatique en cas d'argument indirect en faveur d'une NASH et/ou de fibrose significative sans cause retrouvée.

Le risque pulmonaire

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes, causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Pour les sujets atteints, la BPCO est une source majeure de handicap physique et social dû à la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les manifestations extra-respiratoires. Il est important de faire un diagnostic précoce de BPCO car des interventions (aide au sevrage tabagique, mise en place d'un traitement et d'une réhabilitation respiratoire, vaccinations antigrippale et antipneumococcique), associées à une prise en charge et un suivi au long cours dans le cadre d'un projet de soins et d'éducation thérapeutique négocié, sont efficaces pour limiter la dégradation de la fonction respiratoire, réduire les complications et améliorer la qualité de vie du sujet.

Le risque relatif de BPCO chez les PVVIH est supérieur à celui de la population générale [1]. Ce risque augmenté pourrait être lié à un excès de facteurs de risque tels que le tabagisme ou la consommation de cannabis, aux infections bronchopulmonaires bactériennes et aux antécédents de pneumocystose [2, 3].

Dans l'étude ANRS EP-48 HIV-CHEST (<http://www.clinicaltrials.gov/NCT01207986>), qui a inclus des sujets de plus de 40 ans ayant un tabagisme supérieur à 20 paquets-années, 349 sujets ont eu une spirométrie systématique : environ 26 % avaient une BPCO, dont plus de la moitié ignoraient leur statut avant l'exploration respiratoire (données non publiées). Cette absence de diagnostic est probablement liée, au moins en partie, à la banalisation des symptômes respiratoires par les fumeurs et par les professionnels de santé, en particulier de la bronchite chronique qui peut toutefois être absente ou ne pas précéder la survenue d'une BPCO.

La réalisation d'un bilan des fonctions respiratoires fait partie des recommandations de bonne pratique de prise en charge des sujets de plus de 40 ans présentant un tabagisme chronique dans la population générale, selon les recommandations internationales GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive lung disease), et en présence de symptômes.

L'exploration par spirométrie (après réalisation d'un aérosol de bronchodilatateur) est l'examen des fonctions respiratoires qui permet le diagnostic de BPCO, complété par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) complète en cas d'anomalie.

En l'absence de recommandations spécifiques pour le dépistage et le diagnostic de la BPCO chez les PVVIH, le groupe d'experts propose d'adapter celles appliquées à la population générale :

- informer régulièrement toute PVVIH tabagique et/ou consommatrice de cannabis des complications potentielles de leur intoxication, dont le risque de BPCO ;
- « traquer » par un interrogatoire attentif chez une PVVIH de plus de 40 ans exposée au tabac tout symptôme évocateur d'une BPCO débutante (toux, expectoration matinale, dyspnée) pour réaliser une spirométrie, complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- réaliser une spirométrie à la recherche d'une BPCO chez toute PVVIH de plus de 40 ans exposée à un tabagisme chronique de plus de 20 paquets-années, complétée par une EFR en cas d'anomalie ;
- réaliser une spirométrie annuelle en cas de diagnostic de BPCO et entreprendre une prise en charge par des spécialistes des pathologies respiratoires et du sevrage tabagique pour optimiser les stratégies thérapeutiques et le suivi des capacités respiratoires.

Enfin, il est à notifier des interactions probables entre corticothérapie et les IP/r, le telaprevir et le boceprevir car tous métabolisés par le CYP3A, sauf la beclométhasone qu'il conviendra de privilégier dans la prise en charge des BPCO lorsque les corticoïdes inhalés sont indiqués.

Les cancers pulmonaires

Cf. chapitre « Cancers ».

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

La prévalence de l'HTAP au cours de l'infection par le VIH est de 0,50 % et sa prévalence actuelle n'a pas été modifiée depuis l'avènement du traitement antirétroviral [4]. Elle est 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale. Comme dans celle-ci, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Dans la base hospitalière française FHDH, le risque d'HTAP primitive est associé à l'immunodépression (Sida et/ou nombre de lymphocytes CD4 diminué), mais il reste également augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 > 500/mm³ (38 pour 100 000 patients/année) par rapport à la population générale. Aucun effet préventif du traitement antirétroviral n'a été mis en évidence.

La physiopathologie de l'HTAP associée au VIH reste complexe (rôle du VIH, des cytokines, de l'endothéline, du système HLA et HHV-8) [5]. Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré. Aucune différence clinique, histologique et hémodynamique n'a été retrouvée entre les patients infectés ou non par le VIH présentant une HTAP primaire.

Le premier symptôme de l'HTAP étant la dyspnée, toute dyspnée doit inciter à réaliser un bilan minimal comprenant une radiographie pulmonaire, des gaz du sang et une échocardiographie.

L'augmentation des pressions pulmonaires (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide) doit amener à réaliser un cathétérisme cardiaque droit confirmant l'HTAP et l'origine précapillaire en l'absence de dysfonction du ventricule gauche. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé. Le ritonavir augmente la concentration plasmatique des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5) qui peuvent être utilisés dans ce cadre (cf. annexe « Interactions »).

Le risque osseux et la vitamine D

L'Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse, ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture. La DMO est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X ou ostéodensitométrie. L'ostéopénie chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se définit par un T score compris entre -1 et -2,5 déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse, et l'ostéoporose par un T score inférieur à -2,5 DS. Chez les personnes de moins de 50 ans, on considère plutôt le Z score avec les mêmes chiffres pour la définition de l'ostéoporose.

La prévalence de l'ostéoporose chez les PVVIH varie de 3 à 22 % [1, 2] et se situe à un niveau plus élevé que dans la population générale. La plupart des études concernent des hommes âgés en moyenne de 40 ans. Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'ostéoporose paraît nettement majorée, de l'ordre de 42 % *versus* 23 % chez les femmes non infectées [3]. Dans l'étude FOSIVIR ANRS 120 portant sur 892 patients, la prévalence de l'ostéoporose était de 14,9 % chez les hommes mais de seulement 1,0 % chez les femmes [4].

Les facteurs de risque d'ostéoporose sont renseignés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16. Les facteurs de risque de l'ostéoporose [5] (AFSSAPS 2005)

<ul style="list-style-type: none"> - âge - BMI actuel ou passé < 18 kg/m² - corticothérapie actuelle ou ancienne - tabagisme, alcoolisme - antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du 1^{er} degré - antécédents personnels de fracture - pathologie neuromusculaire - ménopause, carence en testostérone - faible activité physique - faible consommation alimentaire de calcium - carence en vitamine D <p>Facteurs spécifiques chez les PVVIH</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadir CD4 < 200/mm³ ou stade Sida - co-infection par le VHC - traitement par inhibiteurs de protéase ou ténofovir
--

Lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral, la densité minérale osseuse (DMO) baisse de façon notable, surtout lors des deux premières années de traitement, voire même dans les premiers mois du traitement. La baisse est significativement plus importante tant au niveau du rachis lombaire qu'à la hanche quand le traitement comporte du ténofovir et au niveau du rachis lombaire quand le traitement comporte un IP (AII) [6, 7]. Ces éléments sont à prendre en compte chez les sujets à risque.

L'évolution de la DMO de patients ostéopéniques a été suivie sur une période moyenne de 2,6 ans : la variation de DMO moyenne était globalement faible, de -1,3 % au rachis lombaire et -0,9 % au col fémoral. Cependant, à chaque site, un quart des patients avait une baisse significative de la DMO (> 1 DS), cette baisse étant associée aux facteurs de risque traditionnels d'ostéoporose et à l'exposition au ténofovir [8, 9].

Les données d'un registre américain comparant 8525 PVVIH et 2 202 792 personnes non infectées ont montré une augmentation de la prévalence des fractures sur tous les sites confondus chez les PVVIH (2,87 vs 1,77 patients pour 100 personnes) [10].

Dans l'étude de la cohorte ANRS C08 APROCO-COPILOTE, l'incidence des fractures osseuses était de 3,3/1 000 patients-années (IC 95 % = 1,3-6,5). La consommation excessive d'alcool et la co-infection par le VHC étaient associées à un risque augmenté de fracture [11].

Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique généralisé. Cependant, un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques (A1a) et les conditions de remboursement actuelles, après l'avis rendu par la HAS et qui sont précisées dans le tableau 16. Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister une ostéopénie ou une ostéoporose chez les PVVIH. Il est utile de mesurer la taille : une perte de taille peut traduire des tassements vertébraux asymptomatiques.

Tableau 17. Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen**Dans la population générale (quels que soient l'âge et le sexe)****En cas de signes d'ostéoporose**

- Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident.
- Antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical).

En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose

- Corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.
- Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose, hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite.

Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré;
- indice de masse corporelle < 19 kg/m²;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause.

Dans la population VIH, outre les facteurs ci-dessus

- Homme > 60 ans
- Homme < 60 ans et IMC < 20 kg/m²
- Homme < 60 ans, IMC entre 20 et 23 kg/m², et nadir de CD4 < 200 /mm³

Prise en charge de l'ostéoporose

Si le T-score est $< -2,5$ DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie.

En présence d'une ostéoporose, il convient de rechercher une étiologie qui nécessiterait un traitement spécifique (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie) et de réaliser :

- hémogramme, VS,
- électrophorèse des protéides;
- calcémie, phosphorémie;
- phosphatases alcalines;
- créatininémie;
- 25-OH vitamine D ;
- TSH, PTH ;
- la calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire;
- le dosage des marqueurs du remodelage osseux n'est pas recommandé dans le suivi de ces patients.

L'indication et le choix du traitement est à discuter en fonction de l'âge, du statut hormonal (ménopause), de l'évolutivité de l'ostéoporose, du siège de l'ostéoporose (col ou rachis) et des données biologiques. Une carence en vitamine D et/ou en calcium doit être compensée. Si un traitement est nécessaire, le choix portera le plus souvent sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité antifracturaire de ces traitements. On utilisera l'alendronate ou le risédronate, en respectant les modalités de prise et en prévenant le patient des effets digestifs possibles. Ces médicaments sont validés dans l'ostéoporose primitive de l'homme ou postménopausique de la femme, ainsi que chez les PVVIH et ostéoporotiques [12]. L'utilisation du zolédronate en perfusion annuelle n'a pas été évaluée dans cette population spécifique.

S'il existe une ostéopénie isolée (T-score compris entre $-2,5$ et -1), il faut pratiquer :

- calcémie, phosphorémie;
- dosage de 25-OH vitamine D, à contrôler annuellement et à traiter en cas de déficit. Des mesures préventives seront proposées en présence de facteurs de risque.

Des études sont en cours pour préciser dans quels délais la DMO doit être contrôlée. Dans l'attente de leurs résultats, on peut proposer de refaire une ostéodensitométrie après 2 ou 3 ans.

La prévention de l'ostéoporose repose sur les mesures hygiéno-diététiques usuelles, la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, et si nécessaire sur la supplémentation calcique (1 000 mg/j) et en vitamine D.

L'ostéonécrose

L'incidence de l'ostéonécrose aseptique (ONA) est augmentée chez les PVVIH. L'incidence annuelle dans la population générale est estimée à 0,003-0,006 cas pour 100 personnes-années tandis qu'elle varie de 0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes-années chez les PVVIH [13]. Dans la base de données française comportant 56 393 sujets, le taux d'incidence de l'ONA était de 4,5/10 000 patients-années [14].

La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants mais non spécifiques du VIH. Les anticorps anticardiolipides, plus fréquents chez les PVVIH, ont aussi été incriminés car ils favorisent les lésions de l'endothélium vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose vasculaire. Le déficit acquis en protéine S est peut-être un facteur associé.

Dans la base de données française, trois facteurs ont été significativement associés à l'ONA : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux ARV. L'association avec les IP, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries ni chez tous les patients.

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge dans le contexte du VIH par rapport aux ONA en général. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, l'IRM confirme le diagnostic et détecte une atteinte controlatérale (hanche surtout) asymptomatique. La scintigraphie dépiste des formes multifocales.

Dosage de la vitamine D

Le statut d'un patient vis-à-vis de la vitamine D est apprécié par le dosage sanguin de la forme hydroxylée en 25 (25 OH-D). Selon le consensus actuel, l'insuffisance en vitamine D est définie par un taux de 25 OH-D inférieur à 30 ng/mL (75 nM/L).

L'insuffisance en vitamine D est très fréquente dans la population générale et, au-delà de son rôle favorisant la déminéralisation osseuse, certaines études épidémiologiques ont montré une association avec la morbidité cardiovasculaire, l'insulinorésistance, la survenue de certains cancers et de certaines infections (en particulier la tuberculose), l'inflammation et le phénotype de vulnérabilité (« frailty »). Toutefois, si la vitamine D intervient dans la régulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire (notamment l'activation lymphocytaire), on ne peut affirmer qu'il s'agit d'un lien causal. Par ailleurs, en dehors de la déminéralisation osseuse, on ne dispose pas d'études d'intervention (du type vitamine D contre placebo) dans la population générale ou la population des PVVIH, montrant que la correction du déficit réduit la survenue de ces pathologies. En conséquence, les objectifs thérapeutiques que l'on pourrait assigner à une telle supplémentation sont inconnus.

Les PVVIH présentent elles aussi très fréquemment des taux de 25-OH inférieurs à 30 ng/mL [15, 16] : dans trois études récentes menées en Amérique du Nord et en Europe, 54 à 95 % des personnes étudiées étaient concernées, les facteurs associés à l'insuffisance en vitamine D étant la peau noire, le manque d'exposition solaire et la saison. Le risque lié à l'exposition aux INNTI est débattu et n'est pas suffisamment étayé pour justifier à ce jour des modifications du traitement ARV basées sur le niveau de vitamine D.

Un dépistage d'un déficit en vitamine D n'est donc recommandé que chez les sujets ayant des facteurs de risque d'ostéoporose et pour lesquels une supplémentation a démontré son efficacité dans la diminution du risque fracturaire (BII). Dans ces conditions, les objectifs du traitement seront de retrouver un taux plasmatique d'au moins 20 à 25 ng/mL, en particulier avant tout traitement par biphosphonates.

Les modalités d'administration de la vitamine D sont discutées dans la littérature. Pour des raisons d'efficacité, de commodité et d'observance, il est préférable d'utiliser des posologies unitaires fortement dosées en vitamine D3 (cholécalférol), tel Uvédose® (100 000 UI) [17]. En l'absence d'études permettant d'établir des courbes dose-réponse, en particulier chez les personnes recevant des antirétroviraux (une interférence métabolique *via* le cytochrome P450 est probable), cette administration doit probablement être répétée mensuellement pendant 6 mois puis prolongée ou non en fonction des taux de 25 OH-D obtenus à 6 mois de traitement. Une méta-analyse a montré qu'une supplémentation en calcium était indispensable en association à la vitamine D pour la prévention des fractures dans la population générale [18].

Le déclin cognitif

Épidémiologie

La question des troubles neurocognitifs (TNC) est connue et discutée depuis le début de l'épidémie car le VIH est un virus neurotrope – qui atteint le système nerveux central (SNC) dès les premiers jours de l'infection – et le cerveau est un sanctuaire difficile à pénétrer pour les ARV. De plus, la population des PVVIH vieillissant, elle est aussi, et de plus en plus, touchée par les conséquences cérébrales des comorbidités liées à l'âge.

Depuis 2007 (critères de Frascati), la classification dénommée HAND (pour *HIV-associated neurocognitive disorders*) distingue trois niveaux de gravité croissante en fonction des résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique et de l'aptitude dans les activités de la vie quotidienne [1] :

1) **Déficit cognitif asymptomatique, *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*** (ANI) définis par une diminution de plus d'un écart type dans au moins deux domaines cognitifs, mais sans retentissement sur la vie quotidienne.

2) **Trouble cognitif mineur, *Minor Neurocognitive Disorder*** (MND) répondant aux mêmes critères que l'ANI, mais associés à un retentissement sur la vie quotidienne, sans pour autant remplir les critères de démence.

3) **Démence associée au VIH, *HIV Associated Dementia*** (HAD) définie par une diminution d'au moins 2 écarts types dans au moins deux domaines cognitifs, avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.

Il faut rappeler que ces stades avaient été initialement développés dans une perspective de recherche et que le stade asymptomatique n'a pas de visibilité en population générale. Alors même que l'incidence des formes les plus sévères a drastiquement diminué chez les patients bien traités [2], il est admis dans la littérature que 30 à 50 % des PVVIH présentent aujourd'hui des TNC [3], incluant cependant jusqu'à 60 % de formes asymptomatiques [4-6].

Aujourd'hui, si l'infection virale chronique par le VIH est identifiée comme un facteur de déclin cognitif au moins lorsque sa réplication n'est pas contrôlée, le fonctionnement cognitif des PVVIH peut également être affecté par l'effet des comorbidités comme la consommation de produits psychoactifs, les troubles psychiatriques, la co-infection par le VHC, l'existence d'un diabète et d'un syndrome métabolique, un syndrome d'apnée du sommeil et surtout la pathologie cérébrovasculaire dont la prévalence augmente fortement avec l'âge [6, 7]. Ainsi, l'incidence des accidents ischémiques constitués a augmenté de 40 % entre 1997 et 2006 chez des PVVIH de moins de 50 ans alors que leurs facteurs de risque conventionnels étaient extrêmement surveillés pendant cette période du fait de leur suivi.

Enfin, le rôle de la neurotoxicité propre aux ARV est suggéré par une étude, qui a montré une discrète amélioration des fonctions cognitives chez des patients à virémie contrôlée sous ARV après arrêt de ces traitements [8]. Cette hypothèse est étayée par la mise en évidence en spectroscopie par résonance magnétique (SRM) d'une toxicité mitochondriale cérébrale pour certains ARV [9], mais aussi par des études en IRM fonctionnelle [10] ou encore par des travaux sur modèle animal de culture neuronale exposée aux ARV [11].

Malgré tout, la question du dépistage, de la signification et du pronostic des troubles cognitifs mineurs (symptomatiques ou non) est d'importance. Ces derniers peuvent en particulier limiter l'observance du traitement antirétroviral. Il convient néanmoins de rester prudent car une surestimation alarmiste pourrait inquiéter les patients et leurs médecins, renchérissant sur la plainte cognitive associée aux troubles anxiodépressifs et conduisant à des modifications thérapeutiques inutiles. À l'inverse, la banalisation d'une atteinte mineure pourrait conduire au diagnostic trop tardif d'une complication liée au VIH, d'une comorbidité à impact cérébral ou encore d'une pathologie neurodégénérative.

Comment dépister ?

Bien que la littérature peine à démontrer le bénéfice d'un dépistage des TNC liés à l'âge en population générale, la proposition du dépistage chez les PVVIH permet d'aborder de façon plus rationnelle cette thématique potentiellement anxiogène dans le colloque singulier de la consultation. Un « dépistage rapide » des TNC peut être réalisé en deux étapes, la première étant souvent une occasion de dédramatiser, la deuxième de rassurer avec des résultats le plus souvent normaux.

Évaluer le niveau de la plainte cognitive à l'aide d'autoquestionnaires simples (cf. tableau 17) peut être réalisé chaque année en consultation. Il faut souligner que de tels outils n'ont pas une grande valeur prédictive en population générale et sont encore peu utilisés chez les PVVIH. L'anosognosie, qui caractérise les troubles sous-corticaux, peut être présente dans les TNC liés au VIH, d'où l'intérêt de recourir à des hétéroquestionnaires pour recueillir l'avis des proches en cas de discordance entre les réponses et la suspicion de l'examineur.

Tableau 17. Questionnaires de plainte cognitive

Questionnaire n°1	
(1) «Vous arrive-t-il de ressentir des troubles de la mémoire par exemple, oubliez-vous des rendez-vous ou la survenue d'événements récents?»	Une réponse «très souvent» à au moins l'un de ces items témoignerait d'une plainte cognitive
(2) «Vous arrive-t-il d'avoir l'impression d'être plus lent pour raisonner, planifier des activités ou résoudre des problèmes ?»	
(3) «Avez-vous des difficultés pour vous concentrer ou focaliser votre attention? Par exemple, suivre une conversation, lire un livre ou regarder la télévision».	
Questionnaire n°2	
(1) Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien ?	Une réponse « Oui » à au moins 4 questions ou à la question (5) témoignerait d'une plainte cognitive.
(2) Avez-vous l'impression d'enregistrer moins bien ?	
(3) Oubliez-vous des rendez-vous importants ?	
(4) Perdez-vous vos affaires plus souvent ou plus longtemps ?	
(5) Rencontrez-vous des difficultés d'orientation (ne pas reconnaître un endroit où vous êtes déjà allé) ?	
(6) Vous arrive-t-il d'oublier complètement des événements (photo, récit) ?	
(7) Vous arrive-t-il d'avoir des manques du mot ?	
(8) Connaissez-vous une baisse d'activité de peur de vous tromper ?	
(9) Connaissez-vous une modification du caractère (repli, moins d'intérêt) ?	

En cas de réponse « pathologique » à ces questionnaires, il est utile de poursuivre l'évaluation à l'aide d'une batterie neuropsychologique brève ou d'une échelle composite. Cette évaluation nécessite un peu plus de temps (15 mn en moyenne) et peut être incluse dans une séance d'HDJ. Le « HIV Dementia Scale » et l'« International HIV Dementia Scale » sont

deux batteries cognitives brèves validées internationalement et qui ont l'intérêt de s'affranchir des barrières culturelles, mais elles manquent de sensibilité [12]. La MoCA (Montreal Cognitive Assessment, www.mocatest.org) est une échelle composite prenant en compte les fonctions exécutives et semble être une bonne option en matière de dépistage des TNC. De plus, elle a été récemment validée dans le contexte de l'infection par le VIH avec une sensibilité de 63 %, une spécificité de 71 %, une valeur prédictive positive de 79 % et une valeur prédictive négative de 53 % [13].

Parallèlement à l'utilisation de ces échelles de dépistage des TNC, il est indispensable d'évaluer le niveau dépressif à l'aide d'échelles appropriées validées en langue française comme le questionnaire PHQ9 (www.depression-primarycare.org) ou l'autoquestionnaire CES-D puisque la dépression peut interagir avec la performance cognitive. De plus, il serait utile de disposer d'échelles d'activités de la vie quotidienne adaptées au contexte des PVVIH car celles utilisées actuellement ont été développées en population générale pour des sujets plus âgés.

Qui dépister ?

Pour des raisons pratiques, il ne paraît pas raisonnable de procéder à un dépistage généralisé des TNC chez tous les PVVIH. Il semble préférable de focaliser le dépistage sur les personnes qui présentent des facteurs de risque cognitif avérés (BIII) :

- soit liés à l'infection virale :
 - nadir CD4 < 200/mm³,
 - antécédents d'infections opportunistes du SNC,
 - mauvaise observance des ARV,
 - charge virale plasmatique détectable ;
- soit liés à l'hôte :
 - âge > 50 ans,
 - co-infection par le VHC,
 - facteurs de risque vasculaire ou pathologie cérébrovasculaire avérée,
 - consommation de substances psycho-actives,
 - troubles psychiatriques,
 - syndrome d'apnées du sommeil ;
- ou aux personnes qui ont une plainte cognitive spontanée ou à travers les questionnaires de plainte cognitive.

Diagnostic

En cas d'anomalies à ce dépistage, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neurologie ou de neuropsychologie. Il est important que les centres de référence de prise en charge du VIH aient un accès facilité à une consultation neurologique. Le diagnostic de confirmation repose sur les tests cognitifs qui doivent théoriquement explorer au moins cinq domaines cognitifs parmi les suivants : processus attentionnels, fonctions exécutives, mémoire épisodique, vitesse de traitement de l'information, performances visuospatiales, langage et praxies.

Devant un TNC avéré chez une PVVIH, l'enquête diagnostique doit être systématique et vise à éliminer une cause acquise de TNC : syphilis, infection par le VHC, hypothyroïdie, carence en vitamine B12, maladies inflammatoires du SNC, maladie tumorale, maladies cérébrovasculaires (BIII).

L'IRM morphologique cérébrale a pour objectif d'éliminer une infection opportuniste du SNC, une pathologie vasculaire ou tumorale. Elle peut être normale ou détecter des anomalies diffuses de la substance blanche (hypersignaux sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR mais aucune anomalie sur les séquences pondérées en T1). La spectroscopie peut apporter des éléments d'orientation diagnostique en témoignant de la souffrance neuronale (diminution du N-acétyl-aspartate), de l'activation gliale (élévation du rapport myo-inositol/créatine) et des lésions inflammatoires et/ou de la myéline (augmentation de la choline).

L'étude du liquide cébrospinal (LCR) par ponction lombaire ne montre pas d'anomalies spécifiques et n'a d'intérêt que pour éliminer d'autres causes d'encéphalites, car aucun examen biologique du LCS ne permet, actuellement, de confirmer la responsabilité du VIH devant un trouble neurocognitif. Toutefois son analyse peut être intéressante chez certains patients, d'autant plus s'ils sont bien contrôlés sur le plan immunovirologique. Certaines études ont en effet mis en évidence l'existence d'une dissociation de la réplication du virus entre le plasma et le compartiment cérébral [14]. Au-delà des analyses biochimiques et cytologiques (présence d'une méningite lymphocytaire normoglycorachique), c'est surtout l'existence d'une réplication virale dans le LCR, voire d'une dissociation génotypique et génotropique des souches entre les 2 compartiments qui constitue un argument diagnostique. Les indications de la ponction lombaire resteront donc marginales et réservées aux personnes affectées de troubles cognitifs aggravatifs sans orientation étiologique.

Prise en charge

Les troubles neurocognitifs ont pour conséquence une moins bonne observance thérapeutique, plus préoccupante que dans la population générale, car génératrice d'un échappement immunovirologique avec risque de sélection de souches virales résistantes, dont les effets risquent d'être délétères sur l'évolution générale de la maladie VIH/Sida.

Deux objectifs principaux doivent être poursuivis chez les PVVIH affectés de TNC :

- le premier objectif doit toujours être de rendre indétectable la charge virale VIH dans le plasma grâce à un traitement ARV (AII) ;
- le deuxième objectif est de corriger les facteurs de risques de troubles cognitifs : traitement étiologique d'une infection ou correction d'une carence vitaminique, contrôle des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires, limitation de la prise de toxiques et de consommation de psychotropes, prise en charge d'un syndrome dépressif associé, prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil (BII).

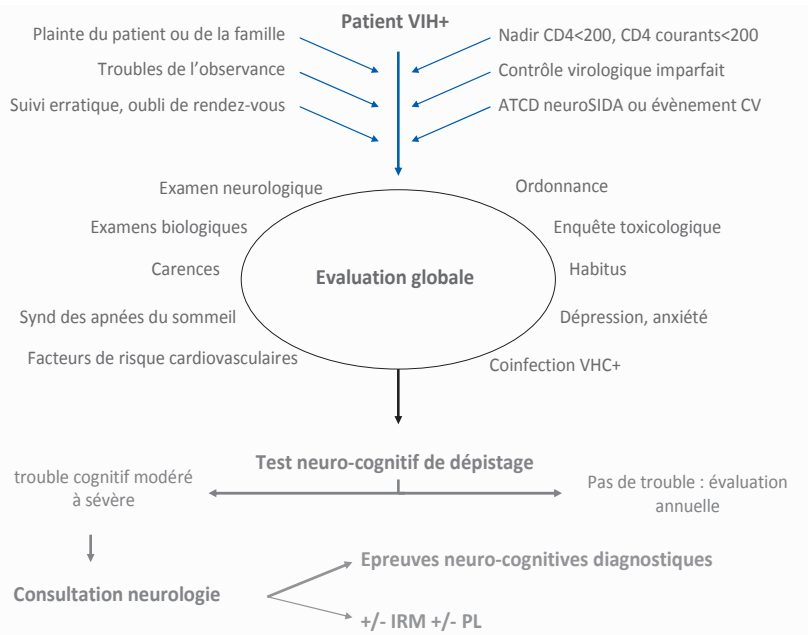
En cas de stagnation ou d'aggravation clinique des TNC faisant suite à ces mesures, et *a fortiori* en cas de réplication virale dans le LCR, il pourra être proposé une optimisation du traitement ARV en favorisant des ARV à CPE (CNS Penetration Efficiency Score) élevé (CIII).

Le score CPE ou score de Charter classe les ARV en quatre niveaux [12], en fonction de leur capacité présumée à traverser la barrière hémato-encéphalique et à être actifs dans le SNC. Le score repose sur des données d'efficacité clinique et/ou virologique au niveau du SNC, de dosages pharmacologiques dans le LCR et des propriétés pharmacochimiques. Le score CPE correspond à la somme du score des différentes molécules de la combinaison antirétrovirale. La valeur seuil établie pour considérer qu'une association serait neuro-active est ≥ 8 points. Cependant, la validation interne du score manque de puissance puisque le score n'explique que 12 % de la détectabilité des charges virales dans le LCR [15]. La concordance externe est également assez faible dans les différentes études [16]. Enfin certains travaux ont montré une corrélation inverse entre le CPE et la fonction cognitive [17].

D'autres pistes thérapeutiques que les ARV ont été étudiées chez les PVVIH affectés par des TNC : acide valproïque, sélégiline, dopamine, lithium, antioxydants, anticalciques, IRS, mémantine, minocycline, fumarate et les inhibiteurs de la cholinestérase [12]. Ces études reposent sur des effectifs réduits, des durées de suivi courtes et des échelles non validées dans l'infection par le VIH [18]. Ainsi, les résultats sont décevants ou contradictoires et aucune de ces molécules ne peut être proposée aujourd'hui.

À ce jour, seules les solutions thérapeutiques non médicamenteuses, simples et efficaces comme le renforcement de l'observance et l'optimisation des performances cognitives, ont montré leur impact bénéfique chez des PVVIH [12]. Des stratégies thérapeutiques de type stimulation cognitive collective, thérapie par réminiscence collective, et programme de prise en charge individuelle pratiqué chez les personnes souffrant de TNC dans la population générale n'ont pas été évaluées chez les PVVIH.

Figure 6. Proposition d'algorithme de PEC cognitive de la PVVIH



Troubles moteurs

Les troubles moteurs sont fréquents chez les PVVIH. Dans une étude transversale menée dans la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine, la prévalence des troubles moteurs évaluée par le test facile des 5 levers de chaise était de 53 % [19]. Dans cette étude, ceux-ci étaient significativement associés aux troubles cognitifs. La mise en place de programmes d'activité physique adaptés (APA) pourrait avoir un intérêt chez ces personnes mais ceci reste à évaluer.

Les troubles psychiatriques

Épidémiologie

Les PVVIH présentent plus fréquemment des troubles psychiques que la population générale. Dans une étude déjà ancienne réalisée aux États-Unis auprès de 2 864 PVVIH, il était noté chez 48 % d'entre eux, l'existence d'au moins un diagnostic psychiatrique au cours des 12 derniers mois, répondant aux critères diagnostics du DSM-III-R (« Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'association des psychiatres américains », troisième version révisée) : 36 % d'épisodes dépressifs majeurs *versus* 7,6 % en population générale, 26,5 % de dysthymie, 15,8 % d'anxiété généralisée *versus* 2,1 % en population générale et 10,5 % d'attaques de panique *versus* 2,5 % en population générale [1]. Les sujets présentant des troubles psychiatriques chroniques présenteraient une prévalence de l'infection par le VIH supérieure à la population générale. Ainsi, en dehors des conduites addictives, les troubles les plus fréquents sont les troubles dépressifs, les troubles anxieux généralisés, les troubles paniques et les états de stress post-traumatiques. Les étiologies de ces troubles sont complexes et intriquées, d'une part réactionnelles à l'impact du diagnostic, à ses conséquences sociales, au poids du traitement et à sa toxicité éventuelle, et d'autre part liées à de possibles atteintes organiques cérébrales. Les troubles dépressifs et anxieux sont associés à une moins bonne observance [2]. Ils altèrent considérablement la qualité de vie et méritent un dépistage précoce et une prise en charge adaptée.

Comment dépister ?

Le dépistage des troubles dépressifs peut reposer sur des outils simples, qui en quelques modules brefs, peuvent aider au diagnostic en particulier de trouble dépressif majeur, anxieux et permettre d'évaluer le risque suicidaire. Le questionnaire PHQ9 comporte ainsi une dizaine d'items à compléter par le clinicien avec le patient et l'autoquestionnaire de l'échelle CES-D (score seuil de diagnostic de dépression de 17 pour les femmes et 23 pour les hommes par exemple) peut être renseigné par la personne seule.

Prise en charge des troubles psychiatriques

Les troubles dépressifs et anxieux ne justifient pas tous d'un traitement médicamenteux. Un soutien psychologique doit être systématiquement proposé. Les critères qui doivent orienter vers la mise en route d'un traitement médicamenteux sont contextuels : rupture brutale et récente dans le comportement, altération du fonctionnement quotidien, expression d'idées suicidaires mais aussi demande du patient. L'existence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles de l'humeur plaide en faveur d'une vigilance accrue. La présence de troubles cognitifs peut découler du processus dépressif mais aussi être révélateur d'une atteinte du SNC liée au VIH. Un traitement antidépresseur d'épreuve peut aider à faire la part des choses. Certains antirétroviraux, en particulier l'efavirenz, peuvent être à l'origine d'épisodes dépressifs justifiant leur remplacement par une autre molécule.

En cas d'indication d'un traitement antidépresseur, les inhibiteurs de recapture de sérotonine (citalopram 20 mg/j ou escitalopram 10 mg/j) sont privilégiés en raison de leur bonne tolérance, de leur efficacité, ainsi que d'un métabolisme hépatique limité. Les interactions avec les ARV doivent néanmoins être vérifiées au cas par cas. Leurs effets ne sont attendus qu'après 7 à 10 jours de traitement. Une efficacité insuffisante peut conduire à augmenter les posologies (des demi-doses d'antidépresseurs ne permettent pas de traiter correctement un patient et risquent de laisser supposer de manière erronée à l'inefficacité du traitement). Si un effet sédatif est recherché ou que coexistent des troubles du sommeil, une molécule comme la mirtazapine (15 mg le soir, à augmenter si besoin) peut être envisagée (cf. annexe « Interactions médicamenteuses »). En cas d'anxiété importante, un traitement de courte durée par anxiolytique type bromazepam ou alprazolam peut être envisagé en attente de l'efficacité de l'antidépresseur mais en restant vigilant sur les risques d'installation rapide d'une dépendance. En cas de troubles du sommeil, l'alimémazine peut être instauré, en débutant à 5 gouttes le soir et en augmentant par paliers de 5 gouttes.

Quand demander un avis spécialisé devant un trouble dépressif ou anxieux ?

Certaines situations cliniques justifient un avis spécialisé :

- échec d'un traitement bien conduit à posologie efficace pendant au moins 3 semaines avec persistance des troubles (insomnie rebelle, tristesse permanente, désinvestissement pour les activités habituelles) ;
- verbalisation d'idées suicidaires insistantes, associées à un scénario suicidaire et/ou ne cédant pas au traitement ;
- virage de l'humeur sur un mode hypomaniaque ou maniaque après introduction d'un antidépresseur ;
- altération majeure du contact ou du comportement avec retrait important, apparition d'idées de culpabilité ou autoaccusations inadaptées, voire délirantes ;
- et bien sûr, demande spontanée du patient d'être pris en charge sur un plan psychologique ou psychiatrique.

Symptômes d'allure psychotique

La présence de symptômes d'allure psychotique (interprétations délirantes, éléments de persécution, hallucinations acoustico-verbales) justifie un avis spécialisé d'autant plus rapide que l'adhésion aux éléments délirants est importante, que ces idées sont menaçantes et associées à des troubles du comportement ou une anxiété importante. Une ori-

gine organique ou toxique doit cependant être éliminée d'autant que des éléments confusionnels des hallucinations visuelles sont présents.

Sur le plan pharmacologique, les antipsychotiques «classiques» (halopéridol, chlorpromazine) sont associés à des effets neurologiques, sédatifs et endocriniens qui leur font préférer actuellement les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpride). Ces derniers présentent cependant des effets métaboliques (induction de résistances à l'insuline, dyslipidémies, prises de poids parfois importantes) à prendre en compte dans le cadre d'une association avec un traitement ARV. Des interactions médicamenteuses avec les ARV existent, avec un risque d'augmentation de l'exposition aux antipsychotiques pouvant nécessiter un ajustement des posologies.

Les cancers

La pathologie tumorale est traitée dans le chapitre spécifique «Cancers».

Vieillesse au cours de l'infection par le VIH

Grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux, les PVVIH vieillissent. Les données de la FHDH montrent qu'en 2011, 40 % des hommes et 26 % des femmes infectés par le VIH avaient plus de 50 ans, et que 13 % des hommes et 8 % des femmes avaient plus de 60 ans.

Ces personnes présentent, avec une prévalence augmentée par rapport à la population générale, un certain nombre de comorbidités classiquement associées au vieillissement : troubles métaboliques, risque cardiovasculaire, ostéoporose, troubles neurocognitifs, atteinte rénale et hépatique, cancers non classant Sida. La notion de vieillissement prématuré ou accentué chez les PVVIH est discutée.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce phénotype : le rôle du VIH lui-même ou de ses protéines, la persistance d'un état inflammatoire, l'activation immune conduisant sur le long terme à une immunosénescence, les co-infections CMV ou VHC, mais également et surtout sans doute une surreprésentation de facteurs de risque cardiovasculaires ou de cancers. Enfin, certains ARV capables d'induire un stress oxydant ou de permettre l'accumulation de la protéine de sénescence, la prélamine A, pourraient conduire à un état de sénescence cellulaire.

À l'heure actuelle, aucun des marqueurs inflammatoires ou d'activation immune utilisés en étude de population n'a montré d'intérêt à l'échelle individuelle dans cette indication (hsCRP, hsIL6, D-Dimères, sCD14, sCD163).

Dans l'état actuel des connaissances, la prévention de la survenue des comorbidités au cours de l'infection par le VIH reste le maintien d'une charge virale indétectable. Si l'obtention d'un taux de CD4 > 500 semble permettre une diminution du risque de morbidité qui rejoint alors celui de la population générale, une surveillance accrue des PVVIH après 50 ans doit concerner en priorité les patients infectés depuis longtemps, ayant reçu des antirétroviraux de première génération plus toxiques, ayant un nadir de CD4 bas, gardant un taux de CD4 suboptimal et un nombre élevé de CD8.

Tout au long du suivi, le rappel des règles hygiéno-diététiques devra être permanent, ainsi que la prise en charge des pathologies associées : troubles métaboliques, hypertension, co-infections VHC/VHB.

L'infection par le VIH chez le sujet âgé

L'infection par le VIH chez le patient âgé présente des caractéristiques particulières. Alors que le contrôle virologique est le plus souvent satisfaisant, le contrôle immunologique est moins bon que chez les patients plus jeunes. Les patients âgés sont souvent diagnostiqués plus tardivement devant la non-reconnaissance des symptômes ou la méconnaissance du risque d'infection VIH et ont des CD4 plus bas au diagnostic. Enfin, ils sont à risque plus élevé d'effets secondaires des antirétroviraux.

Ils présentent une prévalence accrue, par rapport à la population générale de même âge, d'un syndrome dit «de fragilité» («frailty») représentant une diminution des réserves fonctionnelles, une augmentation de la vulnérabilité aux stress et agressions et un risque

fortement accru de morbidité et mortalité. Dans la cohorte MACS, cette fragilité affecte 15 % de patients infectés par le VIH de 50-59 ans et 20 % des 60-69 ans, une proportion double de celle des patients de la cohorte de personnes non infectées par le VIH [1].

Ce syndrome est défini par la présence de 3 des 5 signes suivants :

- diminution de la force de préhension ;
- allongement du temps de marche testé sur 5 m ;
- perte involontaire de + de 5 % du poids corporel ;
- report de fatigue évalué par un questionnaire ;
- report de perte d'énergie évalué par un questionnaire.

Chez les patients âgés, le nombre de médicaments pris au quotidien augmente. L'association des ARV et de la polymédication augmente significativement les risques d'interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent conduire à une toxicité médicamenteuse, à une diminution de l'observance au traitement antirétroviral et aux autres médicaments, à une perte d'efficacité des autres traitements ou à un rebond virologique [2]. Chez les patients âgés, la prescription de médicaments, ARV ou non, ayant une toxicité rénale et/ou hépatique doit être soigneusement surveillée.

Points forts

- L'annonce d'une séropositivité pour le VIH est à organiser dans le cadre d'un dispositif d'annonce.
- Les programmes d'éducation thérapeutique permettent d'aborder les différentes dimensions médico-psycho-sociales.
- Le suivi d'une PVVIH ne se résume à l'évidence pas au simple contrôle de la charge virale du VIH.
- L'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire et de cancers ainsi que le vieillissement de la population des PVVIH expliquent en grande partie les causes de morbidité et de mortalité.
- Les mesures hygiéno-diététiques et la lutte contre les addictions, particulièrement le tabagisme, doivent constituer des priorités dans la prise en charge des PVVIH.
- Le suivi au long cours de l'infection par le VIH implique une coordination entre le spécialiste de l'infection par le VIH, le médecin traitant, et les différents intervenants médicaux et paramédicaux.

Le groupe d'experts recommande :

- de permettre à toute PVVIH l'accès à un programme d'éducation thérapeutique (ETP) ;
- d'élargir le périmètre de l'ETP à des composantes de santé mentale et sexuelle, de prise en charge des addictions et de prévention des principales morbidités ;
- de rechercher systématiquement tout au long du suivi les addictions et de proposer une prise en charge ;
- de réaliser, en coordination avec le médecin traitant une synthèse annuelle incluant :
 - . la gestion de l'infection par le VIH et du traitement,
 - . une information sur les moyens de prévention de la transmission du VIH et des autres IST,
 - . le dépistage des hépatites virales, de la syphilis et des autres IST,
 - . un bilan gynécologique systématique annuel chez la femme,
 - . une prise en charge proctologique en cas d'antécédent de lésion HPV et chez les tous les HSH,
 - . la recherche d'un syndrome métabolique et d'une lipodystrophie,

- . un bilan rénal (calcul de la clairance de la créatinine et mesure du rapport protéinurie/créatininurie),
- . une discussion relative à la vie sexuelle, à la prévention de la transmission, au désir d'enfant,
- . un bilan social et du statut professionnel des patients,
- . un bilan diététique,
- . une évaluation du statut vaccinal,
- . l'aide au sevrage tabagique et des autres addictions,
- . une recherche de syndrome dépressif,
- . une évaluation de la fibrose hépatique en cas d'hépatite chronique,
- . une échographie hépatique et un dosage de l'alpha fœtoprotéine en dépistage du carcinome hépatocellulaire (cf. chapitre « Co-infections par les hépatites virales »),
- . un dépistage de la BPCO chez les fumeurs symptomatiques.

Si toute PVVIH doit se voir proposer un bilan de synthèse annuel comme décrit ci-dessus, la prévention, le dépistage et la prise en charge précoce des complications et comorbidités concernent tout particulièrement les patients ayant plus de 50 ans, moins de 500 CD4/mm³, ou des antécédents d'immunodépression sévère (événement classant Sida ou nadir CD4 < 200/mm³).

- Une évaluation du risque de néoplasie ;
 - . dépistage du cancer du col et de l'anus est prévu chez toute PVVIH quel que soit l'âge,
 - . un examen de la cavité buccale (sarcome de Kaposi, cancers ORL principalement) et de la peau (sarcome de Kaposi, basocellulaires, mélanomes principalement),
 - . la réalisation d'un TDM thoracique devant toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement de première ligne chez un fumeur ou ancien fumeur,
 - . pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale notamment pour le cancer du sein (examen clinique et mammographie à partir de 50 ans, 40 ans en cas d'ATCD familial), de la prostate (50 ans, toucher rectal) du colon (50 ans, hémocult),
 - . une recherche de troubles cognitifs et de syndrome dépressif,
 - . une évaluation du risque cardiovasculaire (calcul du score de Framingham modifié) et un ECG,
 - . un dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie (associée à un dosage de la vitamine D) chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque de déminéralisation osseuse. Le dosage systématique de la Vitamine D n'est pas recommandé en dehors de cette situation.

RÉFÉRENCES

Prise en charge des addictions (alcool/toxiques/tabac)

1. Michel L, Carrieri MP, Fugon L et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study) : relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care* 2010 ; 22 : 1136-45.
2. Préau M, Protopopescu C, Spire B et al. Health related quality of life among both current and former injection drug users who are HIV-infected. *Drug Alcohol Depend* 2007 ; 86 : 175-82.
3. Mdege ND, Fayter D, Watson JM, Stirk L, Sowden A, Godfrey C. Interventions for reducing alcohol consumption among general hospital inpatient heavy alcohol users : A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2013 ; 131 : 1-22.
4. Roussillon C, Hénard S, Hardel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 (étude ANRS EN20 Mortalité 2010). *BEH* 2012 ; 46-47 : 541-5.

5. Shirley DK, Kaner RJ, Glesby MJ. Effects of Smoking on Non-AIDS-Related Morbidity in HIV-Infected Patients. *Clin Inf Dis* 2013 ; Advance Access published April 25, 2013.
6. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 727-34.
7. Cui Q, Robinson, Elston D et al. Safety and tolerability of varenicline tartrate for smoking cessation in HIV-infected subjects : a pilot open-label study. *AIDS Patient Care STDS* 2012 ; 26 : 12-9.
8. Ferketich AK, Diaz P, Browning KK et al. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013 ; 15 : 247-54.
9. Mercié P. Tobacco use in HIV infection. *Rev Prat* 2012 ; 62 : 337-8.

Personne vivant avec le VIH traitée par ARV

1. 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 : 191-4.
2. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Ann M. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 Cells/ μ L and HIV-1 suppression ? *Clin Inf Dis* 2013 ; 56 : 1340-3

Populations spécifiques

1. Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am* 2008 ; 22 : 709-39.
2. Hartel D, Lo Y, Bauer C et al. Attitudes toward menopause in HIV-infected and at-risk women. *Clin Interv Aging* 2008 ; 3 : 561-6.
3. Fan MD, Maslow BS, Santoro N et al. HIV and the menopause. *Menopause Int* 2008 ; 14 : 163-8.
4. Andany N, Raboud JM, Walmsley S et al. Ethnicity and gender differences in lipodystrophy of HIV-positive individuals taking antiretroviral therapy in Ontario, Canada. *HIV Clin Trials* 2011 ; 12 : 89-103.
5. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, Wirtz AL, Guadamuz TE, Beyrer C. Worldwide burden of HIV in transgender women : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 214-22.
6. 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 : 3467-73.
7. 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 : 5723-9.
8. Gooren LJ. Clinical practice. Care of transsexual persons. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1251-7.

Dysfonction sexuelle au cours de l'infection par le VIH

1. Bouhnik AD, Préau M, Schiltz MA, Obadia Y, Spire B. Sexual difficulties in people living with HIV in France—results from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). *AIDS Behav* 2008 ; 12 : 670-6.
2. Luzi K, Guaraldi G, Murri R et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. *Antivir Ther* 2009 ; 14 : 85-92.
3. Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 360-7.
4. Mao L, Newman CE, Kidd MR, Saltman DC, Rogers GD, Kippax SC. Self-reported sexual difficulties and their association with depression and other factors among gay men attending high HIV-caseload general practices in Australia. *J Sex Med* 2009 ; 6 : 1378-85.
5. Moreno-Pérez O, Escóin C, Serna-Candel C et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men: the role of protease inhibitors. *AIDS* 2010 ; 24 : 255-64.
6. Guaraldi G, Luzi K, Murri R et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007 ; 12 : 1059-65.

Les dyslipidémies

1. Gotti D, Cesana BM, Albini L et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2012 ; 13 : 245-55.
2. Overton ET, Arathoon E, Baraldi E, Tomaka F. Effect of darunavir on lipid profile in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2012 ; 13 : 256-70.
3. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients : 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 55 : 39-48.
4. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV : results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011 ; 12 : 24-36.

- Lang S, Mary-Krause M, Simon A et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 600-7.
- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011 ; 12 : 374-382.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 39-48.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO) : a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 238-46.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 396-407.
- Aslangul E, Assoumou L, Bittar R et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. *AIDS* 2010 ; 24 : 77-83.
- Singh S, Willig JH, Mugavero MJ et al. Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 387-95.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy : a meta-analysis. *JAMA* 2011 ; 305 : 2556-64.

Le diabète

- De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients : the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) study. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1224-9.
- Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 111-9.
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al. ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort Study Group. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012 ; 26 : 303-14.
- Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G et al. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV : a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2012 ; 7 : e44575.
- Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome : a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis* 2010 ; 10 : 183.
- Han JH, Crane HM, Bellamy SL et al. HIV infection and glycemic response to newly initiated diabetic medical therapy. *AIDS* 2012 ; 26 : 2087-95.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P et al. HbA1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1591-3.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; American Heart Association ; World Heart Federation ; International Atherosclerosis Society ; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 ; 120 : 1640-5.
- Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. *AIDS* 2012 ; 26 : 1837-40.

La lipodystrophie

- Nguyen A, Calmy A, Schiffer V et al. Lipodystrophy and weight changes : data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med* 2008 ; 9 : 142-50.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J et al. RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006 ; 20 : 2043-50.
- Valantin MA, Lanoy E, Bentata M et al. Recovery of Fat Following a Switch to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Therapy in Patients with Lipodystrophy : Results from the 96 week Randomized ANRS 108 NONUKE Trial. *HIV Med* 2008 ; 9 : 625-35.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy : results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 63 : 998-1005.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz : ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 185-96.

6. Curran A, Martinez E, Saumoy M et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir : SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 ; 26 : 475-81.
7. Calmy A, Bloch M, Wand H et al. No significant effect of uridine or pravastatin treatment for HIV lipoatrophy in men who have ceased thymidine analogue nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy : a randomized trial. *HIV Med* 2010 ; 11 : 493-501.
8. Stanley TL, Falutz J, Marsolais C et al. Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 1642-51.
9. 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 : 2471-8.
10. Skeie L, Bugge H, Negaard A. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients : 3-year follow-up study. *HIV Medicine* 2010 ; 11 : 170-7.
11. Silvers SL, Eviatar, JA, Echavez, M. "Prospective open label 18-month trial of Radiesse for facial soft tissue augmentation in patients with HIV-associated lipoatrophy : One year durability" *Plast Reconstructive Surg* 2006 ; 118 : 34S-45S.
12. 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 : 1985-7.

Le risque cardiovasculaire

1. Henard S, Roussillon C, Bonnet F et al. Cardiovascular-related Deaths in HIV+ Patients between 2000 and 2010 : Agence nationale de recherche sur le Sida EN20 Mortalité 2010 Survey. CROI, Atlanta 2013, Abstract 1048.
2. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010 ; 24 : 1228-30.
3. Mc Cord J, Jneid H, Hollender JE et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infection. *Circulation*, 2008 ; 117 : 1897-907.
4. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M et al. Abacavir and Cardiovascular Risk : Reviewing the Evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010 ; 7 : 127-33.
5. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C et al. No association with abacavir use and myocardial infarction ; finding of a FDA meta-analysis. *JAIDS* 2012 ; 61 : 441-7.
6. Worm W, Sabin C, Weber R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D : A : D) study. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 318-30.
7. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients : a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 1228-38.
8. Monforte Ad, Reiss P, Ryom L et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013 ; 27 : 407-15.
9. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group ; CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2283-96.
10. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1119-27.
11. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection : carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009 ; 23 : 1841-9.
12. Lang S, Mary-Krause M, Simon A et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 600-7.
13. Sacre K, Hunt PW, Hsue PY et al. A role for cytomegalovirus-specific CD4+CX3CR1+ T cells and cytomegalovirus-induced T-cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2012 ; 26 : 805-14.
14. Choi AI, Li Y, Deeks SG et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation* 2010 ; 121 : 651-8.
15. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 ; 18 : 308-47.
16. Mariano-Goulart D, Jacquet JM, Molinari N, Bourdon A, Benkiran M, Sainmont M, Cornillet L, Macia JC, Reynes J, Ben BouallÃgue F. Should HIV-infected patients be screened for silent myocardial ischaemia using gated myocardial perfusion SPECT ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 ; 40 : 271-9.

Le risque rénal

1. Mocroft A, Kirk O, Gatell J et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007 ; 21 : 1119-27.
2. Déti EK, Thiébaud R, Bonnet F et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 ; 11 : 308-17.
3. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA et al. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013 ; 8 : e66223.
4. Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, Moore RD : End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007 ; 21 : 2435- 43.
5. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV : risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006 ; 20 : 561-5.
6. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J et al. HIV-associated kidney glomerular diseases : changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2349-55.
7. Tate JP, Justice AC, Hughes MD et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013 ; 27 : 563-72.
8. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen : Impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; Nov 28. [Epub ahead of print].
9. Nelson M, Katlama C, Montaner J et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : the first 4 years. *AIDS* 2007 ; 21 : 1273- 81.
10. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004 ; 18 : 1074-76.
11. Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 302-9.
12. Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function : the D : A : D Study. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 1359-69.
13. Scherzer R, Estrella M, Li Y et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 ; 26 : 867-75.
14. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1700-7.
15. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB et al. Tenofovir nephrotoxicity : acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1171-7.
16. Izzedine H, Hulot JS, Villard E et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 1481-91.
17. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 1262-9.
18. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA et al. Atazanavir associated urolithiasis : cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 2007 ; 21 : 1215-8.
19. Tourret J, Tostivint I, Tézenas Du Montcel S et al. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 779-84.
20. Reese PP, Blumberg EA, Bloom RD. Kidney transplantation in patients with HIV infection. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 ; 17 : 94-101.

Le risque hépatique

1. Roussillon C, Hénard S, Hardsel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 (étude ANRS EN20 Mortalité 2010). *BEH* 2012 ; 46-47 : 541-45.
2. Kovari H, Ledergerber B, Battegay M et al. Incidence and risk factors for chronic elevation of alanine aminotransferase levels in HIV-infected persons without hepatitis b or c virus co-infection. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 502-11.
3. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000 ; 283 : 74-80.
4. Jones M, Núñez M. Liver toxicity of antiretroviral drugs. *Semin Liver Dis* 2012 ; 32 : 167-76.

Le risque pulmonaire

1. Crothers K, Huang L, Goulet JL et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3) : 388-395.
2. Crothers K, Butt AA, Gibert CL et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006 ; 130 : 1326-33.
3. Morris A, Alexander T, Radhi S et al. Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47 : 3773-6.
4. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 108-13.
5. Hsue PY, Deeks SG, Farah HH et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS* 2008 ; 22 : 825-33.

Le risque osseux et la vitamine D

1. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. *AIDS* 2008 ; 22 : 395-402.
2. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Inf Dis* 2006 ; 42 : 108-14.
3. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin inf Dis* 2006 ; 42 : 1014-20.
4. Mary-Krause M, Viard JP, Ename-Mkoumazok B et al. Prevalence of low bone mineral density in men and women infected with human immunodeficiency virus 1 and a proposal for screening strategy. *J Clin Densitom* 2012 ; 15 : 422-33.
5. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a metaanalytic review. *AIDS* 2006 ; 20 : 2165-74.
6. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 817-24.
7. McComsey G, Kitch D, Daar E et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir : Aids Clinical Trials Groups A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 ; 203 : 1791-801.
8. Bolland M, Wang T, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 2721-31.
9. Rozenberg S, Assoumou L, Bentata M et al. Change in bone mineral density in HIV-1 infected men with osteopenia. 12th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-Morbidities in HIV, 4-6 November 2010, London, UK.
10. Triant V, Brown T, Lee H, Grinspoon S. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large US Healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 3499-504.
11. Collin F, Duval X, Le Moing V et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. *AIDS* 2009 ; 23 : 1021-4.
12. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M et al. Effect of alendronate in HIV-associated osteoporosis : a randomized, double-blind, placebo controlled 96-week trial (ANRS 120). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 ; 28 : 972-80.
13. Morse CG, Mican JM, Jones EC et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin infect Dis* 2007 ; 44 : 739-48.
14. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients : impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, 20 : 1627-1635.
15. Dao C, Patel P, Overton E et al. Low vitamin D among HIV-infected adults : prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Inf Dis* 2011 ; 52 : 396-405.
16. Mueller N, Fux CA, Ledergerber B et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 ; 24 : 1127-34.
17. Foissac F, Tréluyer JM, Souberbielle JC, Rostane H, Orien S, Viard JP. Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; 75 : 1312-20.
18. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010 ; 340 : b5463.

Le déclin cognitif

1. Antinori A, Arendt, Becker JT et al. «Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders ». *Neurology* 2007 ; 69 : 1789-99.
2. Lescure FX, Omland LH, Engsig FN et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection : a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 235-43.
3. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 ; 8 : 54-61.
4. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 ; 24 : 1243-1250.
5. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy : differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011 ; 17 : 3-16.
6. Bonnet F, Amieva H, Marquant F et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients : are they HIV-related ? *AIDS* 2013 ; 27 : 391-400.
7. Wright EJ, Grund B, Robertson K et al. INSIGHT SMART Study Group. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* 2010 ; 75 : 864-73.
8. Robertson KR, Su Z, Margolis DM et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology* 2010 ; 74 : 1260-6.
9. Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM et al. HNRC Group. Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Neurovirol* 2005 ; 11 : 356-64.
10. Chang L, Wong VT, Nakama H et al. Greater than age-related changes in brain diffusion of HIV patients after 1 year. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008 ; 3 : 265-74.
11. Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol* 2012 ; 18 : 388-99.
12. Mind Exchange Working Group Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder : a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*. 2013 ; 56 : 1004-17.
13. Overton ET, Azad TD, Parker N et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol* 2013 ; 9 : 109-116.
14. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 773-8.
15. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 65-70.
16. Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS : a review. *Neuropsychol Rev* 2009 ; 19 : 169-85.
17. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009 ; 23 : 1359-66.
18. Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2013 ; 80 : 1-8.
19. Richert L, Dehail P, Mercié P et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS*. 2011 ; 25 : 797-805.

Les troubles psychiatriques

1. Bing EG, Burnam MA, Longshore D et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 721-8.
2. Gonzales JS, Batchelder AW, Psaros C, Saffren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence : a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 58 : 181-7.

Viellissement au cours de l'infection par le VIH

1. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 1279-86.
2. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS* 2012 ; 26 Suppl 1 : S39-53.

6

Co-infections par les virus des hépatites

Introduction

Près de 30 % des patients infectés par le VIH sont chroniquement co-infectés par un ou des virus des hépatites, que ce soit le virus de l'hépatite C (VHC), et/ou le virus de l'hépatite B, éventuellement associé au virus Delta (VHB/VHD). L'impact de ces co-infections, en termes de morbidité et de mortalité, est toujours aussi lourd, avec la difficulté supplémentaire d'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale les traitements des hépatites et les antirétroviraux, tout en tenant compte des comorbidités associées. Cette complexité s'est accrue du fait du développement et de la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques, notamment pour le traitement de l'hépatite C, qui nécessitent une actualisation régulière. De fait, de nouvelles conduites à tenir ont été établies et sont largement reprises dans les présentes recommandations, en particulier celles discutées lors du récent «Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC» en novembre 2012.

Dans tous les cas, une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients...) est indispensable pour pouvoir prendre en charge de manière optimale ces patients co-infectés, tout en préservant leur qualité de vie.

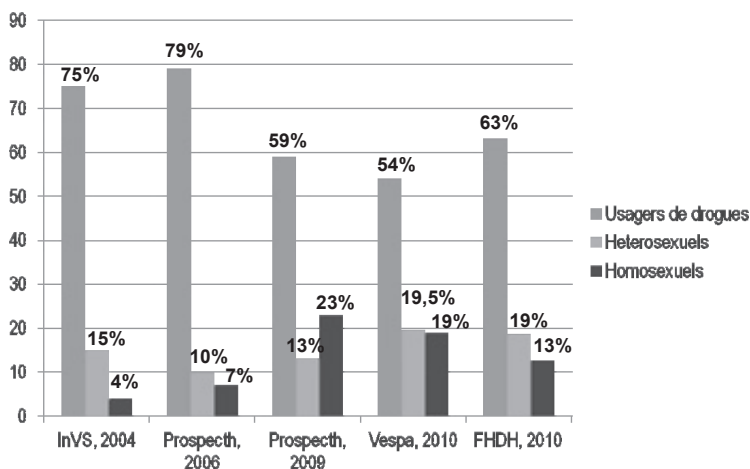
Co-infection VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19 % (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006) (*cf.* figure 1). Cette évolution est pour partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 [1], et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées «SLAM» et rapportées chez les homosexuels masculins.

On observe que le pourcentage de patients co-infectés VIH-VHC, usagers de drogues et virémiques pour le VHC suivis dans les cohortes, a légèrement diminué entre 2004 et 2009-2010, de 77 % (enquête InVS 2004) à 63-73 % (études Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, Vespa 2011). Si les virus VHC de génotype 1 restent prédominants et stables (58 %), les VHC de génotype 4 (majoritaires en France chez les homosexuels masculins) sont de plus en plus fréquents (de 11 % en 2000 à près de 20 % dans l'étude Prospecth 2009 [2] et dans la cohorte HEPAVIH en 2012, alors que les VHC de génotype 3 (20 %) et 2 (4 %) sont en diminution, pour partie du fait de l'impact des traitements anti-VHC prescrits ces dernières années.

Figure 1. Évolution de la prévalence de la co-infection VIH-VHC dans différentes études françaises (Sources : InVS, Étude Prospecth, Enquête VESPA, Base de données de la FHDH)



Les personnes co-infectées VIH-VHC actuellement suivies en France ont une prise en charge de leur infection par le VIH voisine de celles des personnes mono-infectées VIH. La plupart d'entre elles (91-95 %) sont sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH indétectable pour 82-85 % et un taux de CD4 > 350/µl pour 73-79 % (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011).

Histoire naturelle

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Chez les patients co-infectés, l'infection par le VIH s'accompagne d'une charge virale (CV) VHC plus élevée que dans les cas de mono-infection VHC (entre 0,5 et 1 log₁₀ UI/ml de plus) ; cela a des implications en termes de transmission et de cinétique de négativation de la CV VHC sous traitement anti-VHC. Les personnes co-infectées VIH-VHC ont souvent une fibrose hépatique sévère (43 % ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), du fait d'une progression initialement plus rapide de la fibrose hépatique, non linéaire dans le temps, avec un risque de cirrhose 2 à 5 fois plus important, et ce dans un délai d'apparition plus court que chez les patients mono-infectés.

Cette gravité particulière de la fibrose hépatique était, au début de l'épidémie, essentiellement liée à l'infection par le VIH et à l'immunodépression induite par cette infection. Par la suite, les multithérapies antirétrovirales ont eu un impact globalement positif sur la fibrose hépatique, du fait de la restauration immunitaire et du contrôle de la réplication virale VIH qu'elles induisent, et du fait d'une moindre hépatotoxicité des antirétroviraux récents.

Il existe cependant toujours un surrisque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique et à l'immuno-activation résiduelles, dont le niveau reste supérieur à celui de patients mono-infectés par le VHC [3]. À ceci s'ajoute l'association fréquente à d'autres comorbidités à retentissement hépatique (co-infections VIH-VHC-VHB, syndrome métabolique, alcool, toxiques...) [4], voire la toxicité hépatique potentielle de certains antirétroviraux et/ou plus rarement l'impact des syndromes de restauration immunitaire.

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. La mortalité hépatique liée à l'infection par le VHC est bien la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC inclus dans la cohorte HEPAVIH (43 % de l'ensemble des causes). La proportion des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a progressivement augmenté en 15 ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès liés au foie. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan immunovirologique pour le VIH, mais sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection VHC [5].

Pour les patients atteints de cirrhose décompensée, la survie ne dépasse pas 60 % à 4 ans (cohorte HEPAVIH) et le seul recours est la transplantation hépatique ; cependant, ses résultats sont moins bons qu'en cas de mono-infection VHC, notamment du fait d'un recours souvent trop tardif au centre de transplantation.

Le risque de survenue d'un événement hépatique reste cependant corrélé au stade initial de fibrose [6], avec une incidence de 3 à 10/1 000 patients-années pour les patients FO-F1, contre plus de 40/1 000 patients par année pour les patients cirrhotiques [7].

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH, qu'elle soit traitée ou non. Par contre, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les PVVIH, notamment en cas de cirrhose [8]. Le VHC (comme le VIH lui-même ou le cytomégalo-virus) serait aussi directement impliqué dans le maintien d'une activation immunitaire [9], laquelle serait plus marquée chez les patients co-infectés VIH-VHC comparativement aux patients mono-infectés VIH ou mono-infectés VHC, et qui régresserait en cas d'éradication du VHC après traitement.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C

Diagnostic sérologique et virologique

Toute PVVIH doit être dépistée pour le VHC avec un test ELISA de dernière génération. Il faut reconstruire le statut sérologique des patients évalués en 1990-1991 par les tests ELISA de première génération. De plus, il faut maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste (en particulier les homosexuels masculins, les usagers de drogue intraveineux, les détenus).

En cas de sérologie de l'hépatite C positive confirmée, seule la présence d'une virémie VHC témoigne d'une réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique. L'utilisation des techniques de PCR en temps réel pour le suivi de la charge virale VHC au cours du traitement de l'hépatite C est recommandée car ces techniques ont une très bonne sensibilité (12-15 UI/ml). Les résultats actuels sont exprimés en UI/mL et non en copies/mL. Il est recommandé d'effectuer le suivi au long cours par une même technique pour suivre l'efficacité des traitements, en raison de différences de quantification entre les techniques commerciales.

La détermination du génotype du VHC avec détermination du sous-type viral (en particulier le sous-type 1a ou 1b) se fait en pratique courante par des techniques d'amplification par RT-PCR de différentes régions du génome viral (capside ou NS5B), puis de leur séquençage. En cas de résultat ancien d'un génotypage obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, il est recommandé de prescrire un nouveau génotypage à partir des régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus.

Bilan de l'hépatite chronique C

La première évaluation comporte au minimum :

Tableau 1. Bilan initial de l'hépatite chronique C chez le patient infecté par le VIH

Interrogatoire notamment ciblé sur	<ul style="list-style-type: none"> – l'ancienneté présumée de contamination du VHC – la quantification de la consommation journalière d'alcool et de tabac – la quantification de la consommation journalière de cannabis – les prises médicamenteuses
Examen physique complet à la recherche notamment	<ul style="list-style-type: none"> – de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire – d'un syndrome métabolique associé (IMC, HTA, périmètre abdominal) – de manifestations extra-hépatiques de cryoglobulinémie

Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none"> - ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie (un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions hépatiques, parfois sévères) - numération formule sanguine, plaquettes taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par anti-vitamine K ou diminution du TP) - Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs (notamment pour vacciner si absence de marqueur sérologique et de protection) - IgG anti-VHA (pour vacciner en l'absence de protection) - alpha-fœtoprotéine (si fibrose F3/F4) - bilan lipidique, glycémie, HbA1c, coefficient de saturation, test de HOMA (insulinémie et glycémie à jeun)
Examens complémentaires non biologiques	<ul style="list-style-type: none"> - échographie abdominale - si suspicion de cirrhose, endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) (cf. paragraphe « Cirrhose »).
Évaluation de l'atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - par méthodes non invasives, ou si besoin par ponction biopsie hépatique (PBH)

L'évaluation de l'atteinte hépatique (fibrose, activité) :

- doit se faire par des méthodes non invasives, et si besoin par ponction biopsie hépatique (PBH) ;
- doit permettre :
 - d'aider à la décision d'initiation d'un traitement anti-VHC dans certaines situations (par la mise en évidence ou non d'une fibrose significative $F_{\geq 2}$),
 - d'aider au diagnostic de cirrhose ($F=4$) et à la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose

L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan®) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective et quantitative la dureté du foie, elle-même corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique entre 80 et 97 % pour la détermination des différents degrés de fibrose (cf. tableau 2). Cette méthode, validée chez les patients co-infectés, permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique [10-12]. Les limites techniques de cet examen sont résumées dans le tableau 3.

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés. Trois scores (le Fibromètre®, l'Hépascore et le Fibrotest®) ont une performance diagnostique supérieure [13]. Des déviations fortes d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse liée à l'atazanavir, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test biochimique (cf. tableau 3). De plus, ces scores n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë, de cytolysse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des gamma-GT liée aux traitements.

La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH peut être réalisée au cours d'une brève hospitalisation, ou en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 min d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles). Elle sera réalisée le plus souvent par voie transpariétale, après repérage échographique mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite. Une prémédication appropriée, voire une anesthésie générale rapide, augmente beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 % des patients, et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000. Les limites de la PBH sont illustrées dans le tableau 3. La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score Métavir composé de 4 grades d'activité (A0 à A3) et de 5 stades de fibrose (F0 à F4).

- La PBH permet aussi le diagnostic d'autres lésions :
- une stéatose (stéatohépatite due au VHC lui-même et/ou favorisée par les dyslipidémies ou le surpoids, ou stéatose liée aux traitements antirétroviraux) ;
 - une toxicité médicamenteuse (en particulier des lésions de cytopathie mitochondriale) ;
 - des lésions secondaires à la prise d'alcool ou de drogues ;
 - des atypies cellulaires en faveur d'un carcinome hépatocellulaire ;
 - plus rarement, des signes en faveur d'infections opportunistes (analyses spécifiques en virologie, bactériologie, voire mycologie).

Tableau 2. Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives [13-15]

Test	Fibrose (Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [95 % CI]
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0.64 [0.58; 0.70]
	F4	0,75	32 %	97 %	0.81 [0.76; 0.85]
FibroMètre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0.70 [0.64; 0.76]
	F4	–	–	–	0.84 [0.78; 0.88]
Hépascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0.69 [0.63; 0.74]
	F4	0,84	18 %	98 %	0.83 [0.78; 0.88]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0.93 [0.85-1.00]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0.97 [0.94; 1.00]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau 3. Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose.

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	IMC > 28 kg/m ² (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou < 19 kg/m ² Sur les résultats, IQR/MDH > 0,3, témoin d'une variabilité excessive Hépatite aiguë Grossesse
Fibrotest®* Fibromètre® Hépascore	Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests Syndrome ou maladie inflammatoire Sepsis Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse Hépatite aiguë
PBH	Taille biopsie < 15 mm Nombre espaces portes < 10

IQR : interquartile range ; MDH : médiane des mesures hépatiques.

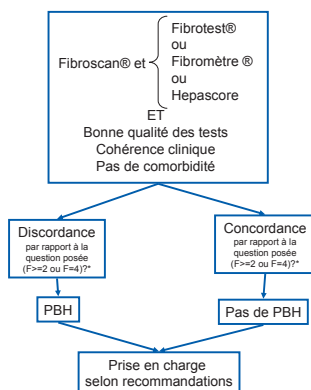
En pratique

- l'évaluation de la fibrose en première intention reposera sur un Fibroscan® et sur un score biologique (Fibrotest® ou Fibromètre® ou Hépascore) (cf. figure 2) ;
 - en cas de concordance (c'est-à-dire lorsque l'écart des deux estimations de la fibrose est inférieur ou égal à 1), la PBH est inutile. Il est cependant recommandé de s'assurer de la qualité de la réalisation des tests non invasifs (y compris pour le Fibroscan® [16]), et de leur cohérence avec la clinique ;
 - en revanche, une PBH doit être envisagée :
- * s'il existe une discordance entre le test biochimique et l'élastométrie,
 - * si les tests non invasifs sont ininterprétables,
 - * et/ou s'il existe un doute sur une comorbidité hépatique associée (NASH, maladie de surcharge, hépatite auto-immune) ; dans ce dernier cas, le bilan comprendra aussi :
 - . la recherche d'anticorps antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM, antimitochondrie,
 - . le coefficient de saturation de la transferrine, la cuprémie, la céruloplasmine, la cuprurie et l'alpha-1 antitrypsine, s'ils n'ont jamais été réalisés auparavant, particulièrement chez un sujet jeune,

. pour le diagnostic de cirrhose, le Fibroskan® seul suffit si la valeur mesurée est supérieure à 14,5 kPa (valeur prédictive positive proche de 90 %).

Le Fibroskan®, le Fibrotest® et le Fibromètre® sont remboursés dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite chronique, à raison d'un test par an et par patient (avec une part qui reste parfois à la charge du patient pour le Fibrotest®). Le Fibroskan® est aussi remboursé chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Figure 2. Évaluation de la fibrose hépatique des patients co-infectés VIH-VHC



* La concordance s'évalue en fonction de la question posée : il est admis en règle générale que les tests sont concordants lorsque l'écart des deux estimations de la fibrose est inférieur ou égal à un.

Bilan préthérapeutique

En complément du bilan du retentissement hépatique, le bilan préthérapeutique comportera :

- la charge virale VHC ;
- le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstruire si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus ;
- l'étude du polymorphisme de l'IL28B (rs12979860) chez les patients ayant un virus de génotype 1 ou 4, naïfs de traitement anti-VHC, qui permet d'estimer la probabilité de réponse au traitement par bithérapie (PegIFN, ribavirine) [17] et possiblement par trithérapie ;
- la clairance de la créatinine (MDRD), la protéinurie, la créatininurie, la microalbuminurie ;
- un bilan thyroïdien avec une TSH et la recherche d'auto-anticorps anti-TPO, antithyroglobuline, antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM, antimitocondrie ;
- l'évaluation de l'état psychologique du patient, avec avis spécialisé si besoin (syndrome dépressif actuel ou ancien et/ou psychose) ;
- un bilan cardiovasculaire comportant au minimum un ECG et en cas de facteur de risque ou d'âge > 50 ans, un avis spécialisé à la recherche d'une atteinte coronarienne ou du muscle cardiaque.

Manifestations extra-hépatiques du VHC chez les patients co-infectés VIH-VHC

Vascularites

Les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique représentent la plus sévère des atteintes extra-hépatiques, avec des lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, des arthralgies, une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, et une glomérulonéphrite membranoproliférative. La cryoglobulinémie est mixte de type II. Si le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité, un traitement anti-VHC efficace, avec une réponse virologique soutenue, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extra-hépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie (dans les conditions adéquates de prélèvements) et de doser le complément (CH50, C3, C4), les anticorps antinucléaires et anti-cardiolipine. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire. Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose. En fonction de la sévérité des manifestations de la vascularite, il est parfois nécessaire d'associer d'autres traitements immunomodulateurs, notamment du Rituximab [18].

Autres manifestations extra-hépatiques du VHC

Même si leur prévalence n'a été que peu évaluée chez les personnes co-infectées VIH-VHC, la porphyrie cutanée tardive et le lichen plan sont plus fréquemment observés au cours de l'hépatite chronique C. Un lien a également été établi entre hépatite chronique C et lymphome malin non hodgkinien, diabète, sialadénite et thyroïdite auto-immune notamment, mais avec peu de données spécifiques dans la co-infection VIH.

Autres comorbidités extra-hépatiques

La co-infection VHC est un facteur de risque de nombreuses comorbidités extra-hépatiques (notamment neurologiques, rénales...) chez les PVVIH, et justifie une vigilance, un dépistage et un suivi tels que recommandés dans le chapitre « Suivi ».

Traitement antirétroviral et hépatite chronique C

Le choix d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC répond aussi, en plus des impératifs habituels, à des considérations spécifiques prenant en compte l'histoire naturelle de l'infection VHC et les différentes stratégies de son traitement.

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a démontré avoir un effet spécifique sur la réplication du VHC et sur l'évolution naturelle de l'hépatite chronique C. Les cellules étoilées du foie (impliquées dans la fibrogénèse) étant stimulées par la gp120 du VIH *via* les CCR5 qu'elles expriment, l'apport de molécules anti-CCR5 pour ralentir la progression de la fibrose est actuellement en cours d'évaluation, sans bénéfice histologique clairement établi pour l'instant.

L'instauration d'une multithérapie antirétrovirale efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique, et un bénéfice clinique avec une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique.

Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux :

- les INNTI et les IP sont essentiellement métabolisés par le foie *via* les cytochromes P450 (CYP450) ; à l'inverse, les INTI ne sont pas métabolisés par le foie, à l'exception de l'abacavir qui est métabolisé par l'alcool deshydrogénase (ADH) au niveau hépatique (important en cas de consommation excessive d'alcool). Les INNTI et les IP peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose ;
- l'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique ;
- le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4 (CYP3A4) ;
- le raltegravir est métabolisé par glucuroconjugaison hépatique *via* l'UGT1-A1 (évitant ainsi la voie des CYP450).

Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester l'efficacité antirétrovirale, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte. Les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont en effet que rarement définies dans les RCP de ces antirétroviraux, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité, mais aussi à une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents.

Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être la règle (particulièrement chez les patients cirrhotiques et/ou en cas d'utilisation de molécules à métabolisme hépatique), même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre concentrations plasmatiques et risque d'hépatotoxicité.

Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux

Une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 % des patients co-infectés en fonction des études, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés VIH.

L'hépatotoxicité peut être liée :

- à des modifications pharmacologiques, notamment en cas de cirrhose (toxicité intrinsèque dose dépendante) ;
- à un mécanisme immuno-allergique en particulier avec les INNTI (surtout de première génération) et l'abacavir ;
- à une hyperplasie nodulaire régénérative (avec la didanosine) ou un déficit en protéine S ;
- à une stéatohépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec certains INTI) (cf. chapitre « Suivi de l'adulte ») ;
- à une restauration immunitaire, avec tous les traitements antirétroviraux, *a fortiori* en cas d'immunodépression préthérapeutique avancée.

Le risque d'hépatotoxicité varie selon les classes d'antirétroviraux. Le risque est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP qu'avec les INTI, les INI ou les anti-CCR5. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec le raltégravir et avec l'enfuvirtide, et ne semble pas non plus majoré avec le maraviroc.

Ce risque peut également varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux. Ainsi parmi les IP, il est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C

Interactions avec la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine :

- les associations ribavirine-didanosine et ribavirine-stavudine sont contre-indiquées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou d'acidose lactique liée à une cytopathie mitochondriale ;
- un traitement par zidovudine majore le risque d'anémie sous interféron-ribavirine, du fait de sa myélotoxicité. La surveillance de l'hémogramme doit être renforcée si la zidovudine ne peut être remplacée ;
- l'abacavir n'influence pas la probabilité de réponse à la bithérapie standard ni la pharmacocinétique de la ribavirine et peut donc être utilisé ;
- l'utilisation de lamivudine, d'emtricitabine et/ou de ténofovir est possible ;
- l'utilisation de l'efavirenz est possible, en étant vigilant quant au risque de d'effets indésirables neuropsychiques cumulatifs avec l'interféron et l'efavirenz.

Interactions avec les inhibiteurs de protéase VHC actuellement disponibles (bocéprévir, télaprévir)

Principes généraux

Les études d'interactions pharmacocinétiques conduites entre antirétroviraux et inhibiteurs de la protéase (IP) du VHC chez des volontaires sains présentent des résultats complexes, inattendus et multidirectionnels.

Dans les situations difficiles où il existe des interactions multiples, ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les IP du VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules (antirétroviraux et IP du VHC) peut être utile. Les résultats de ces dosages, discutés en staff multidisciplinaire avec des pharmaciens, pourraient permettre de pouvoir traiter par trithérapie anti-VHC des patients co-infectés pour lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation de traitement anti-VIH.

Interactions avec le bocéprévir (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage)

Le métabolisme du bocéprévir est particulièrement complexe, car la molécule est substrat de l'aldo-ceto-réductase, substrat et inhibiteur du CYP450 3A, également substrat et inhibiteur des P-glycoprotéines membranaires.

Interactions du bocéprévir avec les IP du VIH :

- atazanavir/r : il ne doit s'envisager qu'avec une surveillance pharmacologique rapprochée, et toujours sous la forme boostée par 100 mg de ritonavir ;
- darunavir/r : il doit être évité. En l'absence d'alternative, son utilisation peut être envisagée avec des doses majorées, en deux prises quotidiennes (car les C_{\min} de darunavir baissent de 59 % et il existerait en monoprise un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH); cette utilisation doit être planifiée en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations rapides de doses des deux médicaments ;
- lopinavir/r : il ne doit pas être utilisé, les expositions à la fois au lopinavir, au ritonavir et au bocéprévir étant significativement diminuées ;
- les autres IP du VIH ne doivent pas être utilisés dans l'attente d'études spécifiques menées avec les firmes.

Interactions avec les INNTI :

- efavirenz : les C_{\min} du bocéprévir diminuent de 40 % ce qui pourrait être significatif et entraîner une perte de son efficacité; les C_{\max} de l'efavirenz augmentent de 20 %, ce qui pourrait entraîner une majoration des effets indésirables neurologiques.
- névirapine : il n'existe pas de données disponibles ;
- rilpivirine : sans effet sur la pharmacocinétique plasmatique du bocéprévir [19]; aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est recommandée à ce jour mais un renforcement de la surveillance de sa tolérance est conseillé compte tenu de l'augmentation de sa C_{\min} (+39 %) ;
- étravirine : la co-administration est possible, car la diminution de l'exposition à l'étravirine est modeste (-23 % pour l'ASC; -29 % pour la C_{\min}); l'effet de l'étravirine sur le bocéprévir est non significatif.

Interactions avec les INI :

- raltégravir : l'interaction n'est pas significative, les variations d'expositions plasmatiques respectives étant inférieures à 10 % ;
- dolutégravir : le bocéprévir majore légèrement les expositions plasmatiques de dolutégravir, alors que ce dernier reste sans effet sur celles du bocéprévir.

Interactions avec les anti-CCR5 :

- maraviroc : sans effet sur le bocéprévir, mais le bocéprévir majore de manière importante les ASC_{0-24h}, C_{\max} et C_{\min} du maraviroc, justifiant la réduction de dose préconisée à 150 mg deux fois par jour (comme avec les IP/r anti-VIH).

Interactions avec le télaprévir (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage)

Interactions avec les IP du VIH :

- atazanavir/r : la diminution de l'ASC du télaprévir est de 20 %, alors que l'ASC de l'atazanavir reste stable. L'atazanavir boosté est donc l'IP préférentielle dans le contexte des trithérapies anti-VHC actuelles ;
- autres IP du VIH : on observe une diminution des C_{\min} du télaprévir avec darunavir (diminution de 32 %), lopinavir (-52 %) et fosamprénavir (-30 %) boosté par 100 mg de ritonavir ; en revanche, seuls le darunavir et le fosamprénavir présentent une diminution significative de leur C_{\min} en présence de télaprévir (respectivement -42 et -56 %) ;
- en l'absence totale d'alternative, l'utilisation du darunavir/r peut être envisagée avec des doses majorées et uniquement en deux prises quotidiennes, en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations de doses rapides, à la fois du darunavir/r et du télaprévir, faute de quoi il existe un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH voire du VHC. L'utilisation du télaprévir doit alors se faire impérativement en trois prises par jour.

Interactions avec les INNTI :

- efavirenz : il entraîne une diminution de l'ASC du télaprévir de 26 % et des C_{\min} de 47 % nécessitant une majoration des doses de télaprévir à 1125 mg toutes les 8 heures ;

– névirapine : il n'existe pas d'études disponibles ; les interactions sont difficiles à prévoir mais pourraient entraîner une diminution de l'exposition au télaprévir ; en l'absence de données nouvelles, les deux molécules ne doivent pas être utilisées simultanément ;

– étravirine : il n'existe pas d'interaction réciproque significative ;

– rilpivirine : elle ne modifie pas significativement l'exposition au télaprévir ; aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est recommandée, mais un renforcement de la surveillance de sa tolérance est conseillé compte tenu de l'augmentation importante de sa C_{\min} (+89 %) lorsqu'elle est associée au télaprévir.

Interactions avec les INI :

– raltégravir : l'absence de toxicité observée initialement dans les essais de phase II avec des dosages élevés permet le maintien des posologies habituelles malgré une exposition augmentée (+31 % pour l'ASC ; +26 % pour la C_{\max} et +78 % pour la C_{\min}). Il y a peu d'effet du raltégravir sur la pharmacocinétique du télaprévir ;

– dolutégravir : le télaprévir majore légèrement l'exposition plasmatique du dolutégravir alors que ce dernier reste sans effet sur celles de télaprévir.

Interactions avec les anti-CCR5 :

– le télaprévir majore de manière importante les ASC_{0-24hr} , C_{\max} et C_{\min} du maraviroc, ce qui justifie la réduction de dose préconisée à 150 mg deux fois par jour (comme avec les IP/r anti-VIH) alors que ce dernier reste sans effet sur celles de télaprévir.

Traitement de l'hépatite chronique C

Objectif du traitement

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN-VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement (RVS24), ce qui est le témoin de la guérison. Cependant, lorsqu'il y a une rechute virale, celle-ci survient dans plus de 99 % des cas dans les 12 semaines après l'arrêt du traitement [20, 21] ; la réponse virologique 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) est donc fortement prédictive de la RVS24.

En cas d'hépatite C chronique, les études de suivi à long terme chez des patients mono-infectés par le VHC, montrent que cette RVS24 est corrélée à l'éradication virale, à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un risque plus faible de progression clinique (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire). Le suivi hépatique reste cependant indispensable même en cas de guérison.

Les indications de bithérapie ou de trithérapie varient selon les patients. L'arrivée récente de nouvelles molécules anti-VHC a révolutionné la prise en charge thérapeutique du VHC et d'autres molécules très efficaces sur la réplication virale C sont en phase avancée de développement.

Indications du traitement anti-VHC

Un traitement anti-VHC doit être discuté chez tout patient VHC ayant une hépatite chronique C, qu'il soit naïf de traitement ou en échec de traitement antérieur. La décision de traitement sera au mieux prise au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire où l'opinion du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants (cf. figure 3) :

La clinique :

– chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie ou porphyrie cutanée tardive, l'éradication du VHC diminue la sévérité des symptômes. Il est donc logique de proposer un traitement dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques, quel que soit le stade de fibrose ;

– 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.

La fibrose hépatique : le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2). Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas en particulier en cas de comorbidités associés (stéatose, alcool...).

Le génotype VHC : il modifie les modalités du traitement mais pas ses indications.

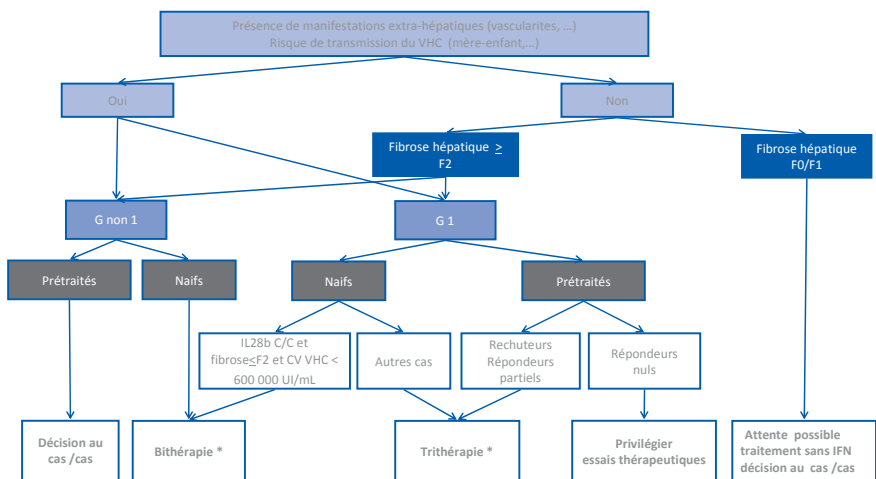
Le taux de transaminases (ALAT) : il n'est pas corrélé au stade de la fibrose hépatique, notamment chez les patients co-infectés VIH-VHC. La normalité des transaminases n'est donc pas un argument pour différer l'initiation d'un traitement anti-VHC et l'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire.

Le type de réponse antérieure pour les patients prétraités par bithérapie, en particulier pour le retraitement par trithérapie des hépatites C de génotype 1 :

- Il convient de distinguer :
 - les patients rechuteurs qui ont eu une CV VHC indétectable sous bithérapie, mais qui s'est repositivée à l'arrêt de celle-ci;
 - les patients échappeurs qui ont eu une CV VHC indétectable sous bithérapie, mais qui s'est repositivée avant l'arrêt de celle-ci;
 - les patients répondeurs partiels qui ont eu une diminution de CV VHC de plus de $2 \log_{10}$ UI/ml pendant les 3 premiers mois de bithérapie, sans que celle-ci ne soit indétectable ensuite;
 - les patients répondeurs nuls qui ont eu une diminution de CV VHC de moins de $2 \log_{10}$ UI/ml pendant les 3 premiers mois de bithérapie, sans que celle-ci ne soit indétectable ensuite.
- Ainsi, chez les patients répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée avec une trithérapie que chez 15 % des patients mono-infectés VHC de génotype 1 ayant un stade de fibrose F4 et 40 % des patients F3. Il est probable que ces résultats soient proches chez les patients co-infectés VIH-VHC. Il est donc préférable d'inclure ces patients dans les essais cliniques.

D'autres facteurs sont également à prendre en compte : tels que le caractère potentiellement délétère d'une inflammation chronique liée ou non liée au VIH, la présence d'autres facteurs connus de progression de la maladie hépatique (stéatohépatite, autres comorbidités hépatiques), l'impact du traitement antiviral sur la réduction du risque de transmission du VHC, ainsi que la motivation des patients.

Figure 3. Indications thérapeutiques pour le traitement des hépatites chroniques C chez les patients co-infectés par le VIH (juin 2013)



* Incluant l'interféron pégylé et la ribavirine, à réévaluer (cf perspectives thérapeutiques)

Les molécules anti-VHC disponibles

En plus de la bithérapie interféron pégylé ribavirine (pour tous les génotypes VHC), deux inhibiteurs de protéase du VHC de première génération (inhibiteurs de la Serine Protéase NS3/4A), spécifiques du VHC, sont disponibles depuis 2011 pour les patients porteurs d'un virus de génotype 1 : le télaprévir et le bocéprévir, à utiliser en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Ces anti-viraux directs ont reçu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (fin décembre 2010), avant leur AMM, en juillet 2011.

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC **naïfs de traitement anti-VHC**, les premiers résultats d'efficacité et de tolérance de ces IP de première génération reposent sur deux essais qui ont montré qu'une trithérapie par Peg-IFN, ribavirine et télaprévir [22] ou bocéprévir [23] permettait d'obtenir :

- un taux de RVS de 71 % avec le télaprévir et de 60,7 % avec le bocéprévir, soit un bénéfice de 30 à 35 % en termes de RVS par rapport à la bithérapie standard (du même ordre que celui observé chez les patients mono-infectés VHC) ;
- une absence de différence en termes de RVS selon les molécules antirétrovirales autorisées dans le cadre de ces deux essais (atazanavir/r ou raltégravir avec bocéprévir et télaprévir, et efavirenz en plus avec télaprévir) ;
- une fréquence plus élevée d'effets indésirables par rapport à la bithérapie standard (en particulier les éruptions cutanées, les céphalées, les nausées, le prurit anal, et l'anémie sous télaprévir ; l'anémie, la neutropénie et la dysgueusie sous bocéprévir).

Chez les patients co-infectés VIH-VHC **en échec d'un traitement antérieur**, deux essais pilotes promus par l'ANRS, TélapréVIH-ANRS HC26 [24] et BocépréVIH-ANRS HC27 [25], ont évalué l'efficacité respective du télaprévir et du bocéprévir, chez des patients porteurs de VHC de génotype 1. Des résultats préliminaires d'efficacité et de tolérance à S16 (après 12 semaines d'IP anti-VHC), présentés à la CROI 2013, montrent des résultats encourageants avec un ARN-VHC indétectable chez 88 % des patients sous télaprévir et 63 % des patients sous bocéprévir.

Le bocéprévir et le télaprévir ont pour caractéristiques d'être métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 et d'en être de puissants inhibiteurs. Avant d'initier un traitement par l'une de ces molécules, il est indispensable d'analyser précisément toutes les comédications prises par le patient, d'identifier les molécules métabolisées par la voie du CYP3A et d'explorer la possibilité d'un traitement alternatif par des médicaments métabolisés par d'autres voies. Les inducteurs du CYP3A4 sont ainsi strictement contre-indiqués au cours du traitement par les IP du VHC : en particulier rifampicine, millepertuis. Il est aussi nécessaire d'anticiper les interactions médicamenteuses avec les molécules qui pourraient être introduites en cours de trithérapies anti-VHC : antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, etc.

Les interactions entre antirétroviraux et IP du VHC, qui sont multidirectionnelles et pas encore toutes explorées, doivent également être prises en compte (*cf.* paragraphe « Traitement antirétroviral et hépatite chronique C » du présent chapitre).

Stratégies de traitement

Les modalités du traitement (bi- ou trithérapie, durée) diffèrent selon les génotypes et les schémas suivants sont proposés :

Pour les patients infectés par un VHC génotype 1 : le traitement de choix doit être la trithérapie pour optimiser les chances de succès. Elle associe :

- l'interféron pégylé (Peg-IFN alpha-2a à la dose de 180 µg/semaine ou Peg-IFN alpha-2b à la dose 1,5 µg/kg/semaine) ;
- la ribavirine (à la posologie initiale de 1000 à 1200 mg par jour selon que le poids est inférieur ou supérieur à > 75 kg) ;
- le télaprévir à la posologie de 2 comprimés à 375 mg, trois fois par jour ou de 3 comprimés à 375 mg, deux fois par jour (en l'absence d'association avec l'efavirenz) ou le bocéprévir à la posologie de 4 gélules à 200 mg, trois fois par jour ;
- la place de la bithérapie en première intention est très restreinte ; elle peut être envisagée en conditions optimales (notamment posologiques) en cas de non-possibilité d'adaptation de traitement antirétroviral chez les malades naïfs, de génotype 1 ayant des facteurs

prédictifs de bonne réponse au traitement (fibrose \leq F2, génotype CC de l'IL28B et charge virale VHC initiale $<$ 600 000 UI/mL), En l'absence de réponse virologique rapide (RVR, ARN VHC indétectable après 4 semaines de bithérapie), une trithérapie doit être débutée si elle est compatible avec le traitement antirétroviral;

– à noter qu'une phase d'induction par 4 semaines de bithérapie Peg-IFN + ribavirine est prévue dans l'AMM du bocéprévir, et les règles d'utilisation édictées prennent en compte cette phase d'induction, même si son intérêt est remis en question car elle ne modifie ni les risques de résistance, ni le choix de poursuivre le traitement à l'échelle de l'individu.

Patients infectés par un VHC génotype 2 et 3 : la bithérapie par interféron pégylé (Peg-IFN alpha-2a à la dose de 180 μ g/semaine ou Peg-IFN alpha-2b à la dose 1,5 μ g/kg/semaine) et ribavirine (à la posologie initiale de 1000 à 1200 mg par jour selon que le poids est inférieur ou supérieur à 75 kg) reste la référence; les IP actuellement disponibles pour le génotype 1 (télaprévir ou bocéprévir) n'ont pas l'AMM pour les génotypes 2 et 3 (activité antivirale limitée sur le génotype 3).

Pour le VHC génotype 4 : la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine reste également la référence; les IP actuellement disponibles pour le génotype 1 (télaprévir ou bocéprévir) n'ont pas l'AMM pour le génotype 4.

Il n'existe pas de consensus pour le traitement des autres génotypes beaucoup plus rares.

Les facteurs prédictifs de réponse virologique (cf. tableau 4)

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, plusieurs facteurs prédictifs de réponse virologique soutenue à la bithérapie Peg-IFN + ribavirine ont été identifiés, tandis que les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie Peg-IFN + ribavirine + télaprévir ou bocéprévir n'ont pour l'instant été décrits que chez des patients mono-infectés. Ils sont en cours d'étude chez les patients co-infectés VIH-VHC dans les essais de phase III actuellement menés.

Tableau 4. Principaux facteurs prédictifs de bonne réponse virologique au traitement anti-VHC

	Préthérapeutiques	Sous traitement
Bithérapie Peg IFN Ribavirine	<ul style="list-style-type: none"> – Absence de cirrhose – Polymorphisme de l'IL28B de type rs12979860 CC vs CT ou TT pour les patients infectés par des génotypes VHC 1 ou 4 naïfs de traitement anti-VHC – Génotype VHC G2/3 vs G1/4 – Charge virale basse ($<$ 600 000 UI/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> – Décroissance rapide de la charge virale C (principalement RVR = charge virale VHC indétectable après 4 semaines de bithérapie) – C_{min} de ribavirine à S4
Trithérapie par inhibiteurs de protéase anti-VHC de 1 ^{re} génération (facteurs essentiellement décrits chez les mono-infectés VHC)	<ul style="list-style-type: none"> – Absence de cirrhose – Profil de réponse antérieur (rechuteurs $>$ répondeurs partiels $>$ répondeurs nuls) – Sous type VHC 1b $>$ 1a – Charge virale basse ($<$ 600 000 UI/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> – Négativation rapide de la charge virale C à 4 semaines de trithérapie

Par ailleurs, d'autres facteurs prédictifs potentiels de mauvaise réponse à la bithérapie n'ont pas d'impact démontré sous trithérapie anti-VHC (comme l'insulinorésistance) et/ou ont été exonérés d'impact significatif dans les études récentes (comme l'utilisation concomitante d'abacavir ou un taux de CD4 $<$ 200/mm³).

Surveillance au cours du traitement anti-VHC (hors virologie et pharmacologie)

La surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC incluant Peg-IFN et ribavirine est résumée dans le tableau 5 (hors suivi pharmacologique et virologique, cf. infra).

Tableau 5. Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC (hors virologie et pharmacologie)

Surveillance	J0	S2	S4	S8 et tous les mois jusqu'à la fin du traitement	En plus à S12 et tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement
Examen clinique	x		x	x	
NFS-Plaquettes	x	x	x	x	
ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine libre	x		x	x	
TSH					x
Créatininémie	x				x
CD4 et charge virale VIH	x				x
β -HCG plasmatiques	x				x
Échographie et α FP en cas de cirrhose	x				x

Suivi pharmacologique sous traitement anti-VHC

Patients sous **bithérapie** Peg-IFN-ribavirine :

Le dosage de la ribavirinémie est recommandé en particulier pour les infections VHC de génotype 4, pour optimiser les chances de RVS, en visant une concentration > 2 μ g/ml à S4 [26, 27] avec possibilité d'augmenter pour atteindre des valeurs de 2,5 à 3 μ g/ml si la réponse virologique est suboptimale à S4 et S12. Le dosage est également recommandé en cas de toxicité hématologique, afin de voir si une diminution de la posologie de ribavirine est possible, sans perte de chance de réponse au traitement. La gestion des effets indésirables de la bithérapie par Peg-IFN et ribavirine est résumée en annexe 1.

Patients sous **trithérapie** anti-VHC :

Il n'y a actuellement pas suffisamment de données pour recommander le dosage de la ribavirinémie pour optimiser les chances de RVS chez les patients sous trithérapie anti-VHC. En revanche, le dosage peut être réalisé en cas de toxicité hématologique, pour dépister un éventuel surdosage en ribavirine. Le dosage est également justifié en cas de suspicion d'inobservance thérapeutique.

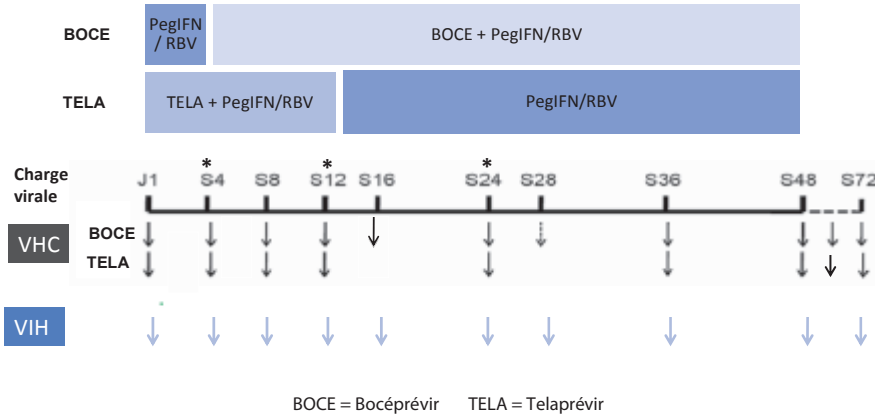
Le dosage des IP du VHC n'est pas recommandé, en l'absence de valeurs cibles définies en 2013. Cependant, il peut être envisagé en cas d'interaction médicamenteuse potentiellement significative ou en cas d'évènement indésirable, afin d'incrémenter les données de pharmacovigilance.

Surveillance virologique sous traitement anti-VHC

Un test de détection sensible (< 15 UI/ml), idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique du traitement. Un contrôle de l'ARN-VHC 4 semaines après le début du traitement est recommandé pour définir la réponse virologique rapide (RVR) qui est très prédictive de la RVS. Le suivi de la charge virale VHC doit ensuite être effectué :

- sous **bithérapie anti-VHC** : aux semaines 12, 24, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement et 3 et 6 mois après ;
- sous **trithérapie anti-VHC** : mensuellement tant que la charge virale est détectable, 12 semaines après le début de la trithérapie (semaine 12 sous télaprévir et 16 sous bocéprévir), puis aux semaines 24, 36, 48 sous traitement, et 3 et 6 mois après la fin du traitement (cf. figure 4).

Figure 4. Surveillance virologique VIH et VHC des patients co-infectés VIH/VHC sous trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir



*** Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**

Telaprévir : Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4 et S12- et si ARN-VHC détectable à S24
 Bocéprévir : Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12 et si ARN-VHC détectable à S24

Pas de règle de raccourcissement de traitement

Des règles d'arrêt ont été définies tant pour la bithérapie que pour la trithérapie anti-VHC :

Bithérapie VHC : du fait de leur excellente valeur prédictive négative, l'absence d'une baisse significative ($< 2 \log_{10}$ UI/ml) de la CV VHC à S12, ou une CV toujours détectable à S24 doivent entraîner l'arrêt de la bithérapie anti-VHC chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée, du fait d'une probabilité de RVS quasi nulle.

Trithérapie anti-VHC : dans un souci de prévention des mutations de résistance du VHC aux IP du VHC actuels et à venir, et dans l'attente de données chez les patients co-infectés VIH-VHC, les règles d'arrêt définies chez les mono-infectés VHC doivent être respectées (cf. tableau 6). En cas de remontée de la CV VHC, il convient de refaire la mesure dans les 15 jours suivant avant d'arrêter le traitement pour confirmer l'échappement virologique ou éliminer un éventuel faux positif.

Tableau 6. Règles d'arrêt du traitement chez les patients naïfs ou en échec de traitement antérieur, recevant une trithérapie anti-VHC (selon l'AMM et établies à partir des études menées dans la mono-infection VHC)

Telaprévir	S4 : ARN VHC $> 1\ 000$ UI/ml	Stopper télaprévir et PR
	S12 : ARN VHC $> 1\ 000$ UI/ml	Stopper télaprévir et PR
	S24-S40 : ARN VHC détectable	Stopper PR
Bocéprévir	S12 : ARN VHC ≥ 100 UI/ml	Stopper bocéprévir et PR
	S24 : ARN VHC détectable	Stopper bocéprévir et PR

PR : Peg-IFN et ribavirine.

Durée du traitement et évaluation de la guérison

La durée de traitement par **bithérapie** anti-VHC est de 48 semaines. Pour les patients infectés par un VHC génotype 4, et présentant à S12 une charge virale VHC toujours détectable mais ayant diminué de plus de $2 \log_{10}$ UI/mL et à S24 une charge virale VHC indétectable, il peut être proposé au cas par cas de prolonger le traitement jusqu'à 72 semaines au total (en tenant compte de la tolérance de la bithérapie).

La durée de traitement par **trithérapie** anti-VHC est de 48 semaines, en l'absence actuelle de données validant d'autres durées :

- avec le télaprévir : trithérapie pendant les 12 premières semaines, suivies de 36 semaines de bithérapie Peg-IFN et ribavirine ;
- avec le bocéprévir : en le débutant après quatre semaines de bithérapie (induction) et en le poursuivant 44 semaines en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine.

L'évaluation de la guérison se fait 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Gestion des effets indésirables

Gestion de l'anémie

Sous **bithérapie** anti-VHC, l'anémie < 10 g/dl doit être traitée d'abord par l'administration d'érythropoïétine (Neorecormon® 30 000 UI/sem) selon l'algorithme proposé par l'AFSSAPS en 2007 dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) (cf. annexe 2). Le dosage de la ribavirinémie est indiqué après S4 afin de rechercher un éventuel surdosage pouvant autoriser une réduction de la posologie de ribavirine, en plus de l'administration d'érythropoïétine.

Sous **trithérapie** avec le bocéprévir ou le télaprévir, le risque d'anémie est augmenté d'environ 20 % par rapport à la bithérapie chez les patients mono-infectés VHC. En cas d'anémie avec le bocéprévir, et contrairement à ce qui est observé avec la bithérapie, il a été montré que la stratégie consistant à diminuer en première intention la dose de ribavirine *versus* l'utilisation de l'érythropoïétine ne réduisait pas le taux de RVS. Néanmoins, dans l'essai princeps concernant le télaprévir, la réduction de dose de ribavirine pendant le traitement se traduisait par une faible diminution des taux de RVS. Bien qu'il n'y ait pas de données de ce type pour les patients co-infectés VIH-VHC, une anémie avec Hb < 10 g/dL ou une diminution de plus de 2 g/dL en 15 jours sous trithérapie anti-VHC doit faire envisager en première intention une réduction de dose de ribavirine de 200 à 400 mg/j, même si la charge virale n'est pas strictement indétectable. Les diminutions ultérieures sont réalisées par palier de 200 mg. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose initiale de plus de 50 %. L'érythropoïétine peut être utilisée dans une deuxième étape selon les règles du PTT (cf. annexe 2).

Chez les patients cirrhotiques, les données sont insuffisantes pour recommander l'une ou l'autre stratégie et dans l'attente, le maintien des doses de ribavirine et le recours d'emblée à l'érythropoïétine est recommandé.

Gestion des effets indésirables cutanés

Effets indésirables cutanés de la bithérapie

L'administration d'interféron est associée dans 10 % des cas à la survenue d'une peau érythémateuse sèche et prurigineuse, pouvant aboutir à des lésions de grattage eczématiformes diffuses. Cette manifestation variable dans son intensité très subjective, est compatible avec la poursuite du traitement, les lésions disparaissant progressivement à son arrêt.

L'administration de ribavirine est associée dans 30 % des cas à la survenue d'une peau érythémateuse, avec xérose et prurit notamment dans les régions des plis aboutissant très souvent à un prurigo diffus. Cette dermatite eczématiforme est plus sévère que celle survenant au cours du traitement par interféron seul. L'inconfort mal accepté par les patients peut nécessiter une prise en charge régulière par un dermatologue pendant la durée du traitement qui peut dans l'immense majorité des cas être maintenu.

Effets indésirables cutanés du télaprévir

L'utilisation d'une trithérapie à base de télaprévir est associée dans 54 % des cas à la survenue de manifestations cutanées. Lors de l'initiation du traitement en trithérapie, il est nécessaire de prévenir le patient de ce risque et lui expliquer les signes d'alerte qui nécessitent une prise en charge rapide. Dans plus de 90 % des cas, il s'agit d'une dermatite eczématiforme avec xérose. Dans moins de 10 % des cas, les manifestations sont classées grade 3 (atteinte diffuse > 50 % surface cutanée). La présentation et la gestion des effets indésirables cutanés du télaprévir sont résumées dans l'annexe 3.

Prurit anal

Le mécanisme du prurit anal sous téléprévir est mal connu, mais sa fréquence peut être élevée (jusqu'à 11 % des patients traités). L'application de dermocorticoïdes, d'émollients et l'utilisation d'antihistaminiques peut être proposée.

Effets indésirables et cirrhose

La tolérance des trithérapies avec le bocéprévir ou le téléprévir est moins bonne chez les patients cirrhotiques mono-infectés VHC, et le risque de décompensation hépatique, d'infection ou de décès est supérieur à 40 % chez les patients ayant, avant traitement, des plaquettes < 100 000/mL et une albuminémie < 35g/L. En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 %, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 µmol/L, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive), ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par interféron est contre-indiqué compte tenu de la toxicité élevée de l'interféron dans ces populations.

Suivi des patients non traités

La surveillance des patients non traités est indispensable pour détecter une progression de la fibrose hépatique et la survenue de complications. Elle doit reposer sur l'évaluation annuelle des marqueurs non invasifs de fibrose, de l'échographie abdominale (au moins tous les 6 mois en cas de fibrose ≥ 3 et au mieux tous les 3 mois en cas de cirrhose) et éventuellement l'évaluation de l'atteinte histologique par PBH en cas de comorbidités.

Situations particulières

Co-infection VIH-VHC et grossesse

Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».

Co-infection VIH-VHC et usagers de drogues

L'épidémiologie des hépatites B et C dans le monde des usagers de drogues a été l'objet d'une récente revue de la littérature [28]. En France l'étude COQUELICOT, menée par l'InVS depuis 2002 puis reconduite en 2010, a permis de confirmer l'impact important de la politique de réduction des risques sur la transmission du VIH en particulier chez les moins de 30 ans, et un impact plus faible sur la transmission du VHC, avec une prévalence globale élevée d'anticorps anti-VHC (73 %). La prise en charge de l'hépatite C et son dépistage devraient tenir compte désormais de certains points nouveaux :

- la possibilité à court terme d'accès aux tests rapides, pour effectuer des programmes de dépistage hors les murs de l'hôpital (TROD VHC, TROD AgHBs...) pourra permettre d'aborder la question de l'épidémie par le VHC cachée; ces tests rapides sont en cours d'expertise par la HAS;
- l'efficacité des deux principaux outils de réduction des risques (RDR) que sont les traitements de substitution aux opiacés (TSO) (comme récemment démontré pour le VIH [29]) et les programmes d'échange de seringues (PES). Une récente analyse groupée de six études réalisées au Royaume-Uni illustre cette efficacité préventive : sur 2 986 injecteurs actifs, dont 1 457 avaient un test VHC négatif à l'inclusion, l'odds ratio est de 0,41 [IC 95 : 0,21-0,82] pour le TSO, celui associé au PES est de 0,48 [IC 95 : 0,25-0,93] et celui des deux outils de RDR cumulés de 0,21 [IC 95 : 0,08-0,52] [30];
- l'importance du mésusage des TSO et en particulier de l'injection de buprénorphine (pouvant atteindre 74 % dans les populations précarisées) et d'autres substances psychoactives, qui favorise la circulation du VHC et de façon plus marginale du VIH;
- l'apparition ces dernières années, d'une part, de nouveaux produits de synthèse aisément disponibles sur internet et regroupées sous le terme de Research Chemical (RC) (cathinones comme la mephedrone ou le 4-MEC; phénéthylamines comme le MDMA) et, d'autre part, de nouvelles pratiques d'injections, en contexte sexuel à haut risque appelés «SLAM» principalement rapportées chez les HSH. L'usage et la dépendance rapide induite par ces nouvelles drogues sont assez largement sous-évalués; elles ne suscitent pas obligatoirement une demande de soins mais requièrent une vigilance et une attention particulière de la part des soignants.

En 2013, les usagers de drogues ou anciens usagers demeurent encore insuffisamment pris en charge et insuffisamment traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une réelle perte de chance pour ces patients. Les messages clés d'une prise en charge efficiente peuvent ainsi être résumés :

- concilier le traitement au cas par cas et les actions de santé publique. Le traitement de l'hépatite C d'une PVVIH peut être une façon de diminuer la circulation du virus avec une application déjà modélisée du TasP au VHC [31];
- envisager des stratégies innovantes : favoriser l'usage des TROD salivaires, initier le traitement sans PBH avec évaluation de la fibrose par l'utilisation de Fibroscan® dans les centres spécialisés (CSAPA, CAARUD). À noter sur ce point l'expérience du centre GAIA (Paris) ou l'utilisation du Fibroscan® en première ligne auprès d'une population d'usagers de drogues précaires a permis le dépistage de 29 % de fibrose hépatique modérée à sévère. Cette appropriation de l'outil doit amener à la mise en place de réseaux de soins spécifiques autour des hépatites : CDAG, consultations spécialisées d'hépatologie, laboratoires avec possibilités de prélèvement artériel, consultation d'observance adaptée, monitoring pharmacologique en raison des interactions possible entre méthadone et traitement du VHC, etc.;
- ne pas justifier un attentisme de principe par des incertitudes qui caractériseraient l'hépatite C de l'usager de drogue. Il ne doit pas y avoir d'*a priori* de mauvaise observance et les résultats en termes de RVS sont proches de ceux obtenus dans d'autres populations, comme en atteste une récente méta-analyse de 36 études regroupant 2 866 patients avec un traitement du VHC mené à son terme dans 83,2 % des cas (IC95 % : 77,1 % ; 88,9 %). Après ajustement sur la co-infection VIH-VHC, le sexe et les TSO, la réponse globale était de 55,5 % (IC95 % : 50,6 % ; 60,3 %) avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine [32];
- l'instauration d'un traitement de l'hépatite C n'est généralement pas une urgence. Aussi est-il toujours possible de prendre le temps d'établir un bilan psychiatrique et d'addiction (Recommandations AFSSAPS, mars 2008), de stabiliser l'état psychiatrique avant la mise en route du traitement, d'informer le patient et son entourage des risques liés au traitement, d'installer un suivi pluridisciplinaire avec le psychiatre, l'addictologue, etc., si possible dans un centre spécialisé.

Co-infection VIH-VHC et atteinte rénale

Une atteinte rénale, au cours de l'infection par le VHC, est le plus souvent liée à une néphropathie glomérulaire membranoproliférative de type I (GNMP), dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique mixte. Des données récentes [33] suggèrent que, plus rarement, l'infection par le VHC peut induire une protéinurie non liée à une GNMP.

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique (biochimiques et élastométrie), ne sont pas interprétables en cas d'insuffisance rénale terminale. L'évaluation du retentissement hépatique doit donc reposer sur la biopsie hépatique.

Devant une GNMP liée au VHC, la stratégie thérapeutique peut reposer sur un traitement anti-VHC qui amène, dans environ 40 % des cas, une réponse virologique soutenue et une amélioration des paramètres rénaux. L'association à un traitement immunosuppresseur est toutefois souvent nécessaire, notamment le Rituximab. Chez les patients VHC dialysés, non-candidats à une transplantation rénale, l'indication d'un traitement anti-VHC est limitée aux patients avec une fibrose significative, c'est-à-dire supérieure ou égale à 2 en score METAVIR. Les recommandations proposent d'utiliser de l'Interféron-alpha standard en monothérapie, mais l'utilisation d'Interféron-alpha pégylé est possible, associé à de petites doses de Ribavirine (200 mg/j ou 200 mg x3/semaine après les séances de dialyse). En cas de fibrose avancée ou de cirrhose, une double transplantation foie et rein doit alors se discuter, la transplantation rénale isolée étant contre-indiquée du fait d'un risque de mortalité élevée.

Perspectives thérapeutiques et gestion de l'attente

Les perspectives thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite chronique C apparaissent très prometteuses à court terme, avec d'une part de nouvelles trithérapies, et d'autre part des associations d'antiviraux directs de classes différentes, sans résistance croisée, avec ou sans ribavirine.

Les inhibiteurs de protéase (IP) de deuxième vague (asunaprevir, danoprevir/r, faldaprevir, simeprevir, vaniprevir, ABT-450/r, GS-9451...) sont d'administration plus simple (une ou deux prises quotidiennes), bénéficient d'une meilleure tolérance, et en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine (PR), ils augmentent la RVS de près de 10 % pour les génotypes 1 par rapport aux trithérapies actuellement disponibles. Ils présentent de plus une activité plurigénotypique, notamment vis-à-vis du génotype 4 pour plusieurs d'entre eux (asunaprevir, danoprevir et simeprevir). Les IP de deuxième génération (MK-5172, ACH-2684...), pangénotypiques et à barrière génétique élevée, sont encore plus puissants.

Les inhibiteurs de NS5A (I. NS5A : daclatasvir, ledipasvir, ABT-267...) et les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléo(s)tidiqes (IN. NS5B : mericitabine, sofosbuvir, ABT-333, BI 207127, BMS-79135, GS-9669, VX 222...) ont une activité pangénotypique. Les inhibiteurs de NS5A en association avec PR pendant 24 à 48 semaines permettent d'obtenir une RVS d'environ 80 %. Chez les patients mono-infectés, le sofosbuvir permet en combinaison avec PR pendant 12 semaines d'obtenir une RVS de plus de 90 %, quel que soit le génotype ou le stade de fibrose (80 % chez les patients cirrhotiques). Plusieurs études de phase 2 et 3, toujours chez des patients mono-infectés, montrent qu'une association [IP plus I. NS5A + PR pendant 24 semaines] ou [IP plus IN. NS5B ± ribavirine pendant 24 semaines] ou [IN. NS5B plus I. NS5A ± ribavirine pendant 24 semaines] permet d'obtenir une RVS supérieure à 90 % à la fois chez les patients naïfs et chez les patients prétraités non répondeurs à PR. Cette dernière association (sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine) a même permis de guérir 100 % des 40 patients non cirrhotiques en échec de trithérapie par bocéprévir ou télaprévir. Enfin des multithérapies associant IP plus I. NS5A plus INN. NS5B pendant 12 semaines permettent d'obtenir une RVS de plus de 90 % chez les patients avec virus de génotype 1 naïfs ou en échec de PR.

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les résultats intermédiaires de deux essais de phase 3 (trithérapie faldaprevir + PR et simeprevir + PR pendant 24 à 48 semaines) chez des patients infectés par un virus de génotype 1, majoritairement naïfs ou rechuteurs, ont confirmé les taux de réponse d'environ 80 % à 4 et 12 semaines de traitement observés dans les études chez les mono-infectés VHC [34, 35].

Toutes ces données suggèrent que l'on progresse rapidement, d'une part vers des associations d'antiviraux directs ± ribavirine mais sans interféron, avec une bonne tolérance, et d'autre part dans certaines situations plus rares vers des quadrithérapies plus complexes ou l'interféron pégylé peut encore être nécessaire, mais avec des durées plus courtes de traitement.

La décision de traitement avec les moyens actuellement disponibles ou d'attente de nouvelles solutions thérapeutiques (selon l'algorithme figure 3) se fait notamment sur :

- la volonté du patient;
- l'évaluation du potentiel évolutif de l'atteinte hépatique ou extra-hépatique en l'absence de traitement, à court et moyen terme (i. e. du temps pour avoir accès à ces nouveaux traitements);
- la probabilité d'obtenir une RVS avec les moyens actuellement disponibles, en tenant compte le cas échéant de l'historique thérapeutique anti-VHC (efficacité et tolérance);
- le risque de transmission du VHC (de la mère à l'enfant, voire sexuelle en cas de pratiques à risque).

Cela peut conduire, dans certaines situations pourtant proches (notamment chez des patients avec une fibrose F2) à des attitudes parfois différentes. Dans tous les cas où une décision d'attente serait prise (notamment pour les patients en échec des trithérapies avec bocéprévir ou télaprévir et ceux de génotype non-1 en échec de bithérapie), il est souhaitable de gérer cette attente et de préparer les patients aux essais thérapeutiques (cf. tableau 7). Pour ce faire, il est important de mieux répertorier les traitements antérieurs dans les bases de données des services, le suivi des patients, les parcours thérapeutiques (caractérisation des échecs et de la tolérance). Il convient de réévaluer l'évolution de la fibrose et les comorbidités. Il convient aussi de modifier si nécessaire les traitements antirétroviraux pour préparer l'inclusion de ces patients dans les essais thérapeutiques. L'accès aux ATU doit également être favorisé.

Tableau 7. Essais des nouvelles molécules seules ou en association en phase 3, pour le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients co-infectés VIH-VHC (adapté de ClinTrials.gov; mis à jour le 27 mai 2013)

Laboratoires	Génotype	NCT*	Molécules	PR**	État de l'étude
Janssen	GT-1	NCT01727323	Simeprevir 12 sem.	PR 24-48s	En cours
	GT-1	NCT01479868		PR 24-48s	En cours
Abbott	-	-	ABT-450/r / ABT-333 / ABT-267 12-24 sem.	-	Non débuté
Boehringer	GT-1 Naïfs ou RR	NCT01399619	Faldaprevir 12-24 sem.	PR 24-48	En cours
	-	-	Faldaprevir / BI-207127	R	Non débuté
BMS	GT-1	NCT01471574	Daclatasvir 24 sem.	PR 24-48s	En cours
	GT-1/GT-4 NR	NCT01725542 ANRS (QUADRIH)	Daclatasvir / Asunaprevir 24 sem.	PR 28s	En cours
Merck	GT-1	-	MK-5172 / MK8742 12 sem.	R 12s	Non débuté
Gilead	GT-1 / GT-2 / GT-3	NCT01667731	Sofosbuvir 12/24 sem.	R 12/24s	En cours
	GT-1 / GT-4 naïfs GT-2 / GT-3 Naïfs et NR	NCT01783678		R 12/24s	En cours
	Tous GT	NCT01565889	Sofosbuvir 12 sem.	PR 12s	En cours

* Pour avoir les détails de chaque étude, aller à l'URL : <http://ClinicalTrials.gov/show/NCTnumber>

** Molécules associées à P : Interféron pégylé ou R : Ribavirine.

L'hépatite C aiguë

Données épidémiologiques récentes

Durant les dernières années, une augmentation d'incidence des hépatites C aiguës a été observée, notamment chez les homosexuels masculins infectés par le VIH, avec une incidence en France de 48/10 000 en 2006 et de 36/10 000 en 2007 [1]. Ces hépatites C aiguës sont en rapport avec des pratiques sexuelles particulièrement à risque (rapports anaux non protégés dans 90 % des cas, « fisting » dans 65 %, et saignements durant les rapports dans 55 % des cas), et associées à l'usage récréatif de drogues (dans 62 % des cas [1]). Ces petites épidémies sont associées à des réseaux sociaux avec des clusters phylogéniques spécifiques du VHC. En France, les cas d'hépatite C aiguë étaient, dans l'étude HEPaIG (2006-2007) majoritairement de génotype 4 (55 %) [1], contrairement à ce qui est observé chez les patients avec une hépatite C chronique où ce génotype est minoritaire.

Critères diagnostiques et circonstances de découverte

La CV VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, alors que la positivité des anticorps est classiquement retardée, notamment chez les patients infectés par le VIH. Le délai médian de positivation de la sérologie est de 6 semaines, avec deux tiers

des patients infectés ayant des anticorps anti-VHC positifs à 3 mois et 5 % qui restent avec des anticorps négatifs anti-VHC à 1 an [36].

Le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté en pratique en présence de l'un des deux critères majeurs habituels [37] ou à défaut en présence d'un critère alternatif (cf. tableau 8).

Tableau 8. Diagnostic d'hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH (d'après [37])

Critères majeurs	Critères alternatifs
Anticorps anti-VHC positifs (CV VHC + ou -) alors que anticorps anti-VHC négatifs dans les 12 mois précédents ou CV VHC positive, alors que CV VHC négative et anticorps anti-VHC négatifs dans les 12 mois précédents	CV VHC + (anticorps anti-VHC + ou -) en l'absence d'autre cause d'hépatite (IgM anti-VHA -, AgHBs -, IgM antiHBC ...) et - soit une augmentation des ALAT > 10 LSN - soit une augmentation des ALAT > 5 LSN avec des ALAT normales dans les 12 mois qui précèdent - soit une augmentation > x 3,5 la valeur habituelle si les ALAT précédentes étaient élevées

LSN : limite supérieure de la normale; ALAT : alanine aminotransférase.

Lors de l'étude HEPaIG, 74 % des diagnostics étaient portés devant la présence d'un critère majeur et 26 % en présence d'un critère alternatif [1]. Les circonstances ayant conduit au diagnostic étaient un contrôle sérologique systématique dans 21,2 % des cas, une élévation des transaminases dans 77,5 %, l'existence de conduites sexuelles à risque dans 33,7 % des cas, et/ou la présence d'un ictère dans 11,2 % des cas. Il était aussi noté une IST concomitante dans 36,2 % des cas [1].

Histoire naturelle

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë sont faibles chez le patient co-infecté par le VIH, estimées à 15 % contre 25 % en l'absence de VIH [38, 39]. La décroissance de la CV VHC, voire sa négativation transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique en l'absence d'un contrôle négatif de la CV VHC à distance (au moins 3 mois).

Le principal facteur associé à la probabilité de guérison spontanée est le polymorphisme de l'IL28B, particulièrement en cas d'infection par un génotype 1 ou 4 [40]. D'autres facteurs ont été inconstamment retrouvés : âge jeune, genre féminin, contamination sexuelle, origine non africaine, co-infection VHB, pic élevé des ALAT, taux élevé de CD4 [39].

Traitement de l'hépatite C aiguë

Données générales

La grande majorité des patients co-infectés par le VIH ont été traités par l'association d'interféron pégylé et ribavirine (1 000 à 1 200 mg/j en fonction du poids) pendant 24 à 48 semaines et le taux de réponse virologique soutenue (RVS) varie entre 50 et 90 % dans les études incluant au moins 20 patients. Dans les deux études françaises publiées, les taux de RVS étaient respectivement de 65 et 82 % [38, 41]. Parmi les facteurs prédictifs de RVS, la réponse virologique rapide (RVR) à 4 semaines était le facteur le plus fréquemment retrouvé. Les autres facteurs comme l'observance, la réponse virologique précoce (RVP) à 12 semaines, la prolongation du traitement au-delà de 24 semaines ou un génotype non-1 étaient inconstamment retrouvés. Le polymorphisme de l'IL28B semble également prédictif de la réponse au traitement de l'hépatite C aiguë [42].

Quand débiter le traitement ?

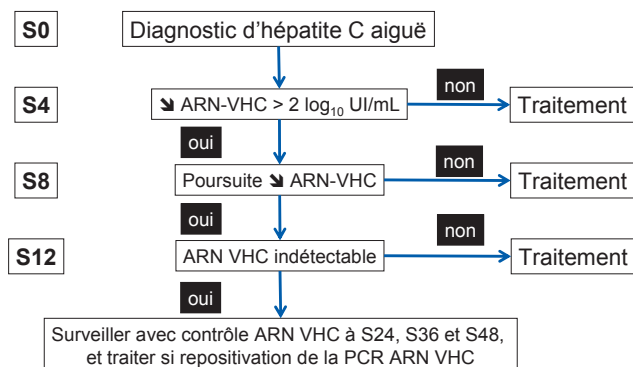
Étant donné les faibles chances de guérison spontanée, les taux élevés de réponse au traitement de l'hépatite C aiguë, et la moindre probabilité de réponse au traitement et/ou la plus grande complexité du traitement en cas de passage à la forme chronique, l'indication d'un traitement anti-VHC est généralement posée chez tout patient VIH ayant une hépatite C aiguë, en l'absence de contre-indication.

Cependant, lorsque la date de contamination est connue et récente (≤ 3 mois) et/ou en cas de polymorphisme de l'IL28B favorable (rs12979860 C/C), il est proposé d'attendre 4 semaines lorsque le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté avant de débiter le traitement anti-VHC, afin de voir si une clairance virale spontanée peut être espérée. Il ne sera

pas débuté de traitement anti-VHC si la CV VHC chute d'au moins $2 \log_{10}$ UI/mL après 4 semaines, si elle continue à diminuer à 8 semaines pour devenir indétectable à 12 semaines. Des contrôles de la négativité de la charge virale VHC à 24, 36 et 48 semaines devront être réalisés afin de s'assurer de l'absence de repositivation tardive.

Dans tous les autres cas, un traitement anti-VHC sera débuté (cf. figure 5).

Figure 5. Algorithme de traitement de l'hépatite C aiguë pour les patients dont la période de contamination est récente (d'après [43])



Cette phase d'observation permet également de prévoir le bilan préthérapeutique, l'adaptation du traitement antirétroviral si besoin, l'éducation thérapeutique et la mise en place de mesures d'accompagnement et de soutien, tout comme pour l'hépatite chronique. Elle est rendue possible par les résultats de certaines études qui montrent qu'un traitement débuté plus tardivement à 24 voire 48 semaines permet d'obtenir un taux de RVS qui reste élevé [44].

Ce résultat encourage aussi à traiter les infections virales C aiguës pour lesquelles il n'y a pas de date de contamination retrouvée, mais sans différer inutilement et exagérément le délai d'instauration du traitement anti-VHC.

Quel traitement et quelle durée de traitement ?

Le traitement le plus évalué et ayant permis d'obtenir les taux de RVS les plus élevés est la bithérapie Interféron pégylé et ribavirine.

Il est recommandé d'adapter la durée de traitement en fonction de la RVR (CV VHC négative à S4) [37]. Chez les patients avec RVR, un traitement de 24 semaines est habituellement suffisant. Chez les patients sans RVR à 4 semaines, un traitement de 48 semaines est proposé et stoppé à S12 si la charge virale VHC ne baisse pas de plus de $2 \log_{10}$ UI/mL à cette échéance [44].

Une étude observationnelle récente [45] conduite chez 20 patients a montré qu'une trithérapie avec le télaprévir permettait, chez les patients avec un virus de génotype 1, d'obtenir un taux de guérison de 82 %, qui est donc comparable aux taux obtenus sous bithérapie dans des études les plus récentes, mais avec une durée de traitement plus courte (12 semaines). Il n'y a cependant pas suffisamment de données, en juin 2013, pour établir la balance bénéfique d'une trithérapie anti-VHC instaurée d'emblée dans le traitement des hépatites C aiguës de génotype 1. La bithérapie interféron pégylé-ribavirine reste donc le traitement de référence.

Pour les patients infectés par un VHC génotype 1, sans RVR, sous bithérapie interféron pégylé-ribavirine, l'adjonction de bocoprévir ou de télaprévir peut se discuter à partir de S4 (hors AMM), si possible dans le cadre d'essais ou d'observatoires.

Comment définir l'éradication virale C?

La RVS est définie par une CV VHC négative 24 semaines après la fin du traitement anti-VHC (RVS24).

Quel suivi?

La négativation de la CV VHC après arrêt du traitement doit être surveillée régulièrement, en plus du renouvellement des messages de prévention, du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC.

Quelle attitude en cas de primo-infection VIH et d'hépatite C aiguë concomitantes?

Il est proposé de ne pas débiter les traitements anti-VIH et anti-VHC simultanément. Il peut dans cette situation être discuté au cas par cas de prioriser le traitement précoce de l'hépatite C aiguë par rapport au traitement antirétroviral (cf. chapitre «Primo-infection»).

Dépistage prévention et réduction des risques d'infection à VHC

Cf. chapitres «Prévention» et «Dépistage».

Co-infection VIH-VHB**Épidémiologie**

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), le pourcentage de personnes infectées par le VIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) était élevé (37,6 %), alors que la prévalence d'une infection VHB active (Ag HBs+ ou ADN VHB+) était de 7 % en France en 2004 [46].

L'incidence de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH est mal connue, probablement d'environ 1 pour 100 patients-années en France [47], comme aux USA [48]. Ces «nouvelles» antigénémies HBs positives correspondent soit à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB ayant perdu leur immunité, soit à des réactivations du VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), aussi bien chez des patients avec anticorps anti-HBc isolés, que chez ceux avec cicatrice sérologique (anticorps anti-HBc et/ou anticorps anti-HBs positifs).

Les patients porteurs du VIH sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB (46,4 % vs 32,8 %) [49]. Les patients infectés avec des virus VHB mutants pré-C (AgHBe négatif et ADN-VHB positif) peuvent présenter des lésions hépatiques plus sévères, malgré une réplication plus faible et plus fluctuante que chez les patients infectés par des souches sauvages. Le génotype A du VHB prédomine dans les pays du Nord (70 % en France [49, 50] et 60 % dans une étude australo-américaine [51]), suivi du D et du E, ce dernier d'origine africaine témoignant des flux migratoires Sud-Nord [50]. Enfin, la présence de mutations spontanées du gène S du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination [52], semble très rare, mais il augmente de façon importante sous traitement suboptimal par lamivudine (17,5 % sur 3 ans pour les mutations prédisposant à des échecs de protection vaccinale, 6,4 % sur 3 ans pour celles exposant à des erreurs de dépistage), en association à des mutations du gène pol induites par les analogues nucléos(t)idiques (qui prédisposent à des échecs de traitement) [53].

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez 12 % des patients co-infectés VIH-VHB en France [49]. La co-infection par le VHC est retrouvée chez 15 % d'entre eux (soit 1,6 % de l'ensemble des patients infectés par le VIH), tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3 % des patients VIH-VHB environ [50]. Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique [54]. Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique [54].

Histoire naturelle

Effets de l'infection par le VIH sur l'hépatite B

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B [55]. En diminuant les séroconversions HBe ou HBs spontanées par altération de la réponse immune innée anti-VHB, elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, en comparaison à des patients mono-infectés par le VHB. La vitesse de progression de la fibrose vers la cirrhose est par ailleurs augmentée et le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire est majoré [56].

L'une des causes récemment avancées est la capacité propre du VIH, en synergie avec le VHB, à inhiber la fonction de récepteurs toll-like, entraînant l'activation de cytokines et de facteurs de transcription pro-inflammatoires qui seraient responsables de l'accélération de la fibrogenèse [57]. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de lymphocytes CD4 bas, la persistance de l'Ag HBe et l'absence de traitement antirétroviral incluant une molécule efficace sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic de l'évolution de l'infection à VHB [55]. D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus Delta, la consommation d'alcool, la présence de stéatose non alcoolique, la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose. En revanche, la morbidité diminue chez les patients traités par antirétroviraux, par rapport aux patients non traités [21, 55] comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir [58].

Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH

Il ne semble globalement pas y avoir de retentissement du VHB sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH. Cependant, l'essai SMART a montré que lors des phases d'interruption du traitement antirétroviral, il existait une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importants chez les patients co-infectés VIH-VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH [59].

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 (de l'ordre de 13/100 personnes-années [60]). Leur origine peut être secondaire à une cause habituelle d'hépatite aiguë d'une part, ou directement au VHB d'autre part. Deux causes plus spécifiques au VHB sont à retenir : l'apparition de mutants résistants aux analogues nucléo(s/t)idiques anti-VHB, et la réactivation VHB qui peut survenir spontanément, souvent de façon associée à l'aggravation du déficit immunitaire ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB dans le cadre du traitement anti-VIH.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B

Beaucoup de progrès ont été fait dans l'évaluation virologique, sérologique et clinique des patients co-infectés VIH-VHB, comme le montrent les deux enquêtes de pratiques effectuées en 2005 et 2008 en France [49, 61]. Il reste cependant des lacunes qu'il est nécessaire de combler : en 2008, seulement 54 % des patients ont bénéficié d'un bilan sérologique et virologique VHB complet avant l'introduction des antirétroviraux, 65 % ont eu une évaluation du degré de fibrose (dont un tiers par biopsie hépatique), tandis que 19 % des patients n'ont pas bénéficié de dépistage de l'hépatite Delta.

Chez tout patient infecté par le VIH, le dépistage du VHB doit être systématique (antigène HBs, anticorps anti-HBc), de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs). Ce dépistage doit être répété annuellement en l'absence de séroprotection (Ac anti-HBs < 10 mUI/mL), en parallèle de l'application de mesures préventives.

Dans le cas d'un niveau de séroprotection faible (Ac anti-HBs < 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

- Chez tout porteur de l'Ag HBs doivent être réalisés :
- une *recherche des anticorps anti-Delta* ; une sérologie Delta positive doit conduire à la recherche d'une réplication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD) ;
 - la *détermination du profil HBe* : il permet de différencier d'une part les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ag HBe- et ADN-VHB +), et d'autre part d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN-VHB indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets mutants pré-C ont souvent une virémie plus faible voire indétectable et souvent fluctuante ;
 - la *quantification de la charge virale (CV) du VHB* : le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel et les résultats sont exprimés en UI/mL et en logUI/mL. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale pour un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles réplifications virales, il est parfois utile, notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation. Chez les patients qui ont une cytolysie inexplicée et/ou un profil sérologique avec anti-HBc isolé, il faut effectuer un dosage d'ADN-VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs (tous les 6 mois) doit être systématique en cas d'immunosuppression, que celle-ci soit iatrogène ou liée à l'infection par le VIH ; en effet, une réactivation virale (réapparition d'une charge virale VHB et/ou de l'Ag HBs) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée ;
 - un *examen clinique* : pour rechercher des signes d'hépatopathie chronique et des signes d'atteinte extra-hépatique secondaire au VHB, principalement néphrologique (créatininémie, protéinurie, hématurie).

À ce jour, il n'y a pas d'indication à effectuer en routine le génotypage du VHB, ni la caractérisation génétique des profils des mutants pré-C. Le séquençage du gène pol à la recherche de mutations de résistance aux analogues nucléosidiques peut se discuter en cas de contrôle virologique non satisfaisant.

Le dosage des plaquettes, du taux de prothrombine, de l'albuminémie, l'échographie abdominale et le dosage d'alpha-fœtoprotéine permettent de rechercher d'une part des signes directs ou indirects de cirrhose et d'autre part un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection VHB. L'échographie hépatique est à réaliser tous les 6 mois en cas d'hépatite B active (notamment chez les patients gardant une multiplication virale significative et âgés de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne), en cas d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, ou en cas de cirrhose constituée [62]. Le dosage d'alpha-fœtoprotéine peut être associé à l'échographie pour le dépistage, mais au seuil de 20 ng/ml sa spécificité est faible. Le contrôle virologique soutenu de la réplication VHB ou la séroconversion HBe diminuent mais n'éliminent pas le risque de carcinome hépatocellulaire [62].

L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose aussi sur l'étude histologique du foie par la PBH ou les tests non invasifs, de plus en plus utilisés (mais non remboursés) [49] : marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore et score de Zeng) [63] et élastométrie. Leur place est superposable à celle proposée pour le VHC, mais il faut cependant utiliser des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB (cf. tableau 9).

Tableau 9. Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [14, 63, 64])

	Seuil utilisé	Valeur Prédictive Positive (%)	Valeur Prédictive Négative (%)	AUROC
Fibrotest*				
≥ F2	0,43	80	61	–
F4	0,74	50	94	0,87
Fibromètre*				
≥ F2	0,46	78	62	–
F4	0,83	52	96	0,9
Hepascore				
≥ F2	0,48	77	57	–
F4	0,9	60	96	0,91
Fibroscan*				
≥ F2	5,9 kPa	91	74	0,85
F4	9,4 kPa	79	98	0,96

Traitement de l'hépatite B chronique

Objectifs du traitement

L'objectif primaire du traitement contre le VHB est d'obtenir une négativation de l'antigène HBS, préalable à une séroconversion anti-HBS, rare dans le contexte de l'infection par le VIH. Un objectif plus réaliste est l'obtention d'une suppression efficace et durable de l'ADN-VHB, condition nécessaire (mais pas toujours suffisante) pour une stabilisation puis une régression des lésions histologiques nécrotico-inflammatoires, et une séroconversion HBe chez les patients Ag HBe+.

Indications thérapeutiques

Du fait de l'évolution plus rapide de la fibrose en cas de co-infection VIH, le traitement antirétroviral doit être instauré dès que possible chez les patients co-infectés VIH-VHB, indépendamment du taux de CD4, incluant des molécules ayant une activité duale anti-VIH et anti-VHB. Les principaux facteurs habituellement pris en compte dans l'indication du traitement spécifique de l'infection par le VHB (ALAT, réplication VHB, et importance des lésions nécrotico-inflammatoires) n'interviennent en pratique que peu dans la décision de traitement (European AIDS Clinical Society, Guidelines – Version 6.1 – November 2012).

Médicaments anti-VHB

On dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Interféron pégylé

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'interféron n'est que très rarement indiqué car le traitement antirétroviral est le plus souvent débuté précocement et permet de contrôler la réplication du VHB grâce à l'utilisation de molécules à activité duale anti-VIH et anti-VHB. Il peut cependant être une option chez les patients ayant un AgHBe+, une réplication virale faible, un taux élevé d'ALAT et un VHB de génotype A, qui sont des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse chez les patients mono-infectés par le VHB. La durée du traitement est de 48 semaines. À ce jour, il n'a pas été montré d'intérêt à combiner le Peg-IFN à un analogue nucléosidique [65].

Lamivudine et emtricitabine (analogues nucléosidiques)

Ce sont deux molécules largement utilisées dans l'infection par le VIH et qui sont aussi actives sur le VHB. La lamivudine a pour avantages sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire en monothérapie des mutations de résistance sur le gène de la polymérase du VHB (en particulier sur le motif YMDD), de l'ordre de 15 à 25 % par an et 70 à 80 % à 4 ans. Son usage en monothérapie anti-VHB doit donc être évité chez les patients co-infectés VIH-VHB. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par

un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation VIH, associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave. L'emtricitabine (Emtriva®) (200 mg/j) est l'analogue fluoré de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

L'entécavir (analogue nucléosidique)

L'entécavir a montré chez les patients mono-infectés par le VHB une efficacité supérieure à celle de la lamivudine. Très bien toléré, la barrière génétique est élevée chez les patients naïfs de lamivudine (1 % de résistance à 4 ans). En revanche, du fait de la résistance croisée avec la lamivudine, ce taux monte à 50 % à 5 ans chez les patients déjà exposés à cette molécule. En raison de l'activité anti-VIH *in vitro* de l'entécavir [66] et de l'émergence de la mutation de résistance M184V sur le VIH en cas de monothérapie par entécavir [67], cette molécule ne doit pas être utilisée seule chez les patients co-infectés VIH-VHB. Son utilisation peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire, associé à une multithérapie anti-VIH efficace.

Le ténofovir (analogue nucléotidique)

L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B chronique a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les co-infectés VIH-VHB, et ceci quel que soit le profil sérologique et même en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [49, 68]. À ce jour, aucune mutation associée à une résistance du VHB au ténofovir n'a été décrite. Chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant une indication à un traitement antirétroviral, le ténofovir doit être le choix préférentiel pour traiter le VHB. Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est en effet contrôlée chez 95 à 99 % des patients [58, 69], tandis qu'une séroconversion HBe est obtenue chez 50 % et 57 % des patients AgHBe+ traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine respectivement. Dans la même étude, une négativation de l'Ag HBS est observée chez 25 et 29 % des patients AgHBe+ et traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine (27 et 36 % des patients des patients AgHBe-). Enfin, la suppression virale prolongée s'accompagne d'une amélioration histologique [54], même en cas de cirrhose [70].

L'adéfovir (analogue nucléotidique)

Son utilisation est actuellement très marginale en raison d'une efficacité moindre par rapport à celle du ténofovir et de l'émergence fréquente de souches résistantes. Son utilisation ne doit être évoquée qu'après avis spécialisé.

Telbivudine (analogue nucléosidique)

La telbivudine à la posologie de 600 mg/jour a été développée pour traiter la mono-infection VHB. Cependant, du fait du développement important de résistances croisées avec la lamivudine et du fait de son efficacité inférieure à celle de l'entécavir, son utilisation est très marginale et ne doit être évoquée que sur avis spécialisé.

Stratégies thérapeutiques

Le ténofovir est le choix préférentiel du traitement de l'hépatite B, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, et ce même s'il n'a pas été fait la preuve chez les patients co-infectés VIH-VHB d'une supériorité virologique de l'association par rapport au ténofovir seul. Cependant, l'utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB est possible, du fait de la puissance et de la barrière génétique très élevée de cette molécule.

L'entécavir peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir (en particulier en cas de contre-indication néphrologique). Il ne faut pas oublier toutefois que son efficacité sera limitée à long terme chez les patients infectés par une souche présentant une mutation du gène de la polymérase (en particulier sur le motif YMDD, responsable d'une résistance à la lamivudine), ainsi que chez les patients exposés à long terme à un traitement par lamivudine en monothérapie anti-VHB. Chez un patient déjà exposé à la lamivudine ou à l'emtricitabine, il est recommandé de rechercher la présence de la mutation YMDD avant de débiter l'entécavir. En cas de présence d'une telle mutation, ou lorsque sa recherche

n'est pas possible, la posologie recommandée est alors de 1 mg/j d'entécavir. En cas d'utilisation de l'entécavir, le traitement associé par lamivudine ou emtricitabine devra être arrêté, s'il n'avait pour seule indication que le contrôle de la réplication du VHB (du fait d'une résistance du VIH à des molécules). En effet, du fait des résistances croisées du VHB (cf. tableau 10), il n'y a aucun intérêt à associer soit deux analogues nucléosidiques, soit deux analogues nucléotidiques.

Dans les très rares circonstances où il n'y a pas de traitement antirétroviral, les molécules sans activité antirétrovirale peuvent être utilisées (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine), après avis spécialisé. Il est contre-indiqué d'utiliser la lamivudine, l'entécavir et le ténofovir en l'absence d'un traitement antirétroviral puissant associé, en raison du risque d'émergence de résistance du VIH à ces molécules. Du fait de la faible barrière génétique de l'adéfovir et de la telbivudine, si l'ADN-VHB est encore détectable après 12 mois de traitement, l'introduction d'un traitement antirétroviral doit être envisagée. Dans le cadre d'une multithérapie anti-VIH, il faut alors inclure le ténofovir associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Surveillance

Surveillance de l'efficacité

L'efficacité des traitements doit être appréciée par la baisse continue de la charge virale VHB puis l'obtention d'une charge virale indétectable et d'une séroconversion HBe (chez les personnes infectées par un VHB sauvage). Une surveillance de la charge virale VHB et des transaminases doit donc être réalisée une fois tous les 3 mois jusqu'à ce que la charge virale devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne. La répétition de la recherche des marqueurs HBe n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant pré-C. La recherche de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBs doit être faite annuellement pour apprécier la disparition de l'Ag HBs et l'acquisition des anticorps anti-HBs. La diminution des taux quantifiés des Ag HBe et Ag HBs, 6 mois après le début du traitement par ténofovir pourrait aider à prédire la survenue de la négativation des Ag HBe et Ag HBs, 3 et 6 ans après le début du traitement chez les patients Ag HBe + [71, 72].

En cas de réplication virale persistante et faible sous ténofovir (inférieure à 1000 UI/mL) et après avoir vérifié l'observance du patient, l'ajout d'entécavir est envisageable en l'absence d'exposition antérieure à la lamivudine ou à l'emtricitabine. Cependant, en l'absence de données qui montrent un intérêt clinique à long terme de cette stratégie, la décision d'utiliser une bithérapie par ténofovir et entécavir doit être prise en concertation pluridisciplinaire et sa poursuite discutée selon les résultats virologiques à 6 mois.

Devant l'augmentation confirmée de plus d'un \log_{10} de la charge virale VHB, une résistance au traitement doit être recherchée et l'observance vérifiée. Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de mutations de résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention (cf. tableau 10). Le séquençage de ce gène peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron.

Surveillance de la tolérance

La recherche d'une insuffisance rénale et de facteurs néphrotoxiques (hypertension artérielle, diabète, atteinte liée au VIH ou au VHB, traitements en cours) doit être systématique avant de débiter le traitement. La surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine estimée selon la formule MDRD – cf. annexe 4 –, phosphorémie, protéinurie et glycosurie) est recommandée tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois, si le risque rénal est faible. Chez tous les autres patients, cette surveillance doit être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 9 mois puis tous les 6 mois. Cette surveillance rénale est essentielle pour adapter précocement la posologie des analogues en fonction de la clairance de la créatinine (cf. tableau 11).

Tableau 10. Sensibilité du VHB aux analogues nucléosidiques ou nucléotiques en fonction des mutations associées à la résistance aux molécules

Résistance / Mutations associées	Sensibilité de la souche aux molécules disponibles					Traitement suggéré
	Lamivudine	Télobivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir	
Lamivudine						
rtM204V +/- rtL180R rtM204I +/- rtL180R (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Télobivudine						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Entécavir						
rtL180R +/- rtM204V + au moins une mutation en rtI194; rtS202 ou rtR250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Adéfovir						
rtA181V/T	S/I	S/I	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) (considérer également entécavir)
rtN236T	S	S	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) ou télobivudine (considérer également entécavir)

Légende : S : sensible; R : résistant; I : résistance de faible niveau. S* la sensibilité au ténofovir des souches résistantes à l'adéfovir pourrait être réduite.

Tableau 11. Proposition d'adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléosi(di)ques en fonction de la clairance de la créatinine.

	Clairance de la créatinine (MDRD, ml / min)				
	>50	30 -49	10-29	<10	Hémodialyse
Adéfovir	10 mg/j	10 mg/2j	À discuter	Contre-indiqué	10 mg/7j*
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg/j	300 mg/2j	À discuter	Contre-indiqué	300 mg/7j*
Lamivudine (LAM)	100 mg/j	50 mg/j**	15-29 5-14 25 mg/j** 15 mg/j**	<5 10 mg/j**	10 mg/7j*
Télobivudine	600 mg/j	600 mg/2j	600 mg/3j		600 mg/7j*
Entécavir	Naïf	0,5 mg/j	0,25 mg/j**	0,15 mg/j**	0,05 mg/j***
	Lam-R	1 mg/j	0,5 mg/j**	0,3 mg/j**	0,1 mg/j***

*Après dialyse, ** solution buvable.

La baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir doit conduire à rechercher l'existence d'une tubulopathie rénale (dont le diagnostic peut nécessiter une ponction biopsie rénale) dépendante des concentrations plasmatiques de ténofovir, elle est la plupart du temps réversible à l'arrêt du traitement. L'adaptation posologique par la baisse des doses ou l'espacement des prises en fonction de la clairance de la créatinine, validée par un dosage plasmatique résiduel de ténofovir, peut parfois permettre la poursuite prudente du traitement, sous réserve d'une surveillance rapprochée.

Cependant, si l'arrêt du ténofovir s'impose, il faut substituer le ténofovir en tenant compte de l'historique des traitements anti-VHB et de l'existence éventuelle de mutations antérieures à la lamivudine ou à l'emtricitabine, qu'il convient de rechercher par la réalisation d'un test génotypique de résistance, pour la recherche de la mutation YMDD. En l'absence de résistance à la lamivudine ou à l'emtricitabine, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. En présence de la mutation YMDD, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 1 mg une fois par jour, mais elle reste associée à un risque élevé d'échec virologique.

Arrêt des traitements anti-VHB

Les traitements prescrits dans le cadre des combinaisons antirétrovirales, qui sont aussi efficaces sur la réplication du VHB ne doivent pas être arrêtés chez les patients co-infectés VIH-VHB, en raison du risque majeur de réactivation virale B, parfois sous la forme d'une

hépatite aiguë sévère voire fulminante et avec également le risque de la reprise évolutive de l'hépatite B et l'aggravation à long terme des lésions histologiques.

Une décision d'arrêt des traitements peut être prise au cas par cas, en cas de très bon contrôle virologique VHB et au moins 6 mois après séroconversion HBs, voire HBe, après avis spécialisé, et dès lors qu'un bénéfice est escompté du fait de l'arrêt de ce traitement. En effet, des cas de réactivations ont été rapportés après arrêt du traitement anti-VHB et malgré une séroconversion préalable [49].

Co-infection VIH-VHB-VHDelta

L'hépatite Delta est une des causes d'hépatite chronique les plus agressives chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. De par son caractère déficitaire, le virus Delta a besoin du VHB pour se répliquer : l'infection aiguë fait donc suite à l'acquisition simultanée du VHB et du VHD (co-infection VHB-VHD), ou à l'acquisition du VHD lors du portage chronique du VHB (surinfection Delta). Dans le premier cas, la clairance spontanée du VHD est très fréquente (le plus souvent après une hépatite très cytolytique qui peut être fulminante), tandis que l'évolution vers la chronicité intervient dans la grosse majorité des cas lors des épisodes de surinfection [73, 74]. Le mode majeur de transmission chez les patients infectés par le VIH est la toxicomanie intraveineuse (pour les personnes d'origine caucasienne) et les relations hétérosexuelles (pour les migrants d'Afrique subsaharienne). Une co-infection par le VHD est retrouvée chez 12 % des patients co-infectés VIH-VHB en France [49], et 14,5 % en Europe ont une sérologie VHD positive (dont 87 % avec un ARN-VHD détectable), avec un gradient Nord-Sud de 9 à 25 % [75].

Chez les patients infectés par le VIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la seule co-infection par le VHB [76]. Au stade chronique la co-infection VHB-VHD est surtout associée à une augmentation du risque de cirrhose [77], avec un gradient de risque qui augmente entre la bi- tri- et quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD [78]. En revanche, l'infection par le VHD ne semble pas à ce jour influencer l'évolution de l'infection par le VIH [77]. Cependant le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse est significativement augmenté au cours des infections VIH-VHB-VHD.

Le dépistage de l'infection par le VHD est indispensable chez tous les patients VIH-VHB. Les IgM anti-VHD sont positives en phase aiguë, alors que seules les IgG sont positives en phase chronique. Le diagnostic d'infection est donc porté par une sérologie positive ; celle-ci doit conduire à la réalisation d'un dosage de la virémie VHD par PCR afin de déterminer s'il y a ou non une répllication virale Delta.

L'évaluation des lésions de fibrose chez les patients infectés de façon chronique par le VHB et le VHD est le plus souvent réalisée à l'aide d'une biopsie hépatique, les tests non invasifs n'étant pas validés dans cette situation.

L'évolution spontanée de l'hépatite Delta chez le patient infecté par le VIH se fait rarement vers la négativation de l'ARN Delta et de l'Ag HBs. Le phénomène d'interférence virale, bien décrit chez les patients co-infectés VHB, VHC et VHD, est encore plus accentué chez les patients également porteurs du VIH [54], ce qui implique de répéter les quantifications virales avant de conclure à une éventuelle séroconversion VHC ou VHD en cas d'ARN-VHC ou ARN-VHD indétectable.

L'indication thérapeutique de l'infection par le VHD repose sur un ARN-VHD détectable, sauf dans les rares cas où la fibrose hépatique est minime. Le traitement actuellement recommandé au cours de l'hépatite Delta reste l'interféron pendant 48 semaines. L'objectif est l'obtention d'un ARN-VHD indétectable, atteint dans 30 % des cas [73]. Il est possible que la cinétique de décroissance de l'Ag HBs permette à l'avenir d'adapter la durée du traitement par interféron. Les analogues nucléos(t)idiques n'ont pas d'efficacité sur la répllication VHD, mais il a été récemment décrit au cours de ces traitements, une diminution de l'Ag HBs quantitatif, de l'ARN delta, des ALAT, et une amélioration pronostique [79].

En pratique, le traitement antirétroviral est débuté d'emblée chez les patients VIH-VHB-VHD, en incluant une molécule efficace sur la répllication virale B (ténofovir préférentiellement), afin d'obtenir une inhibition de la répllication virale B. S'il existe une indication à un traitement antiviral delta, celui-ci sera débuté ensuite. Dans les très rares cas où un traite-

ment antirétroviral ne serait introduit d'emblée, un traitement par interféron pégylé alpha 2a seul peut être débuté (sur une durée d'au moins un an) afin d'essayer d'obtenir une efficacité à la fois sur le VHB et sur le VHD. S'il est inefficace et que le traitement antirétroviral n'est toujours pas débuté, le patient sera traité par un analogue sans activité anti-VIH.

Éducation thérapeutique et accompagnement du patient

Éducation thérapeutique et observance du traitement anti-VHC

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a inscrit l'éducation thérapeutique dans le Code de la santé publique. Les buts de l'éducation thérapeutique dans le traitement du VHC chez les personnes co-infectées sont multiples pour :

- permettre au patient d'acquérir les techniques d'injection du traitement de l'hépatite C ;
- l'aider à adhérer au traitement et lui donner plus de chances de succès thérapeutique ;
- établir une relation de confiance ;
- permettre au patient d'être autonome avec son traitement et se sentir en sécurité, notamment pour savoir faire face aux effets indésirables ;
- aider le patient à avoir une qualité de vie adaptée à sa vie familiale, sociale et professionnelle.

L'observance aux traitements anti-VHC comme aux antirétroviraux est dynamique et dépendant de la période de traitement dans le cas du VHC (24, 48 semaines) chez les co-infectés comme les mono-infectés. Elle est difficilement prédictible avant l'initiation du traitement et dépend surtout des effets secondaires : il ne doit pas y avoir d'*a priori* sur des problèmes d'observance chez les usagers de drogue, ou selon la race, l'âge, le genre, les conditions sociales, la consommation d'alcool, le taux de CD4. En revanche, il faut prendre en compte la perception et la tolérance antérieures des traitements.

L'impact de l'observance est particulièrement important pendant la phase d'induction du traitement, comme cela a été montré pour le traitement Peg-IFN et ribavirine associé ou non à un IP du VHC, vu la cinétique des effets indésirables de ce traitement. Cela justifie un effort dans cette période renforcée par la notion de facteurs prédictifs de RVS (S4, S12). Le traitement du VHC ayant un temps déterminé, la mauvaise observance peut se faire aussi au final au détriment du traitement anti-VIH.

Les interventions d'éducation thérapeutique sont efficaces pour améliorer l'observance mais les acquis dans l'éducation thérapeutique VIH doivent être élargis et adaptés aux différentes populations (migrants, HSH, usagers de drogues...) [80, 81].

L'éducation thérapeutique doit être particulièrement renforcée avec les trithérapies Peg-IFN et ribavirine et télaprévir, compte tenu à la fois du nombre de comprimés et des contraintes alimentaires.

L'accompagnement associatif

Les coordonnées d'associations de patients (SOS-Hépatites, AIDES) et des lignes téléphoniques d'aide (SOS Hépatites, Hépatites info service, Santé info droits) seront fournies à tous les patients (cf. annexe 4). Les associations peuvent jouer un rôle important dans l'écoute du vécu du patient et de son entourage, dans l'information sur la maladie et les traitements, dans la préparation à la thérapie et dans le soutien au cours du traitement, ainsi qu'après. L'accompagnement associatif, sous forme d'entretiens individuels, ou par téléphone ou de groupes de paroles ne remplace pas l'éducation thérapeutique mais lui est complémentaire. Les groupes d'autosupport, ou l'éducation par les pairs, permettent de confronter les expériences, les solutions pour gérer les effets indésirables, le retraitement en cas d'échec, contribuent à une bonne observance et à ne pas arrêter les thérapies.

Cirrhose

Importance épidémiologique et clinique

La cirrhose constitue la complication majeure des hépatites chroniques B et C et représente un tournant critique dans l'évolution de ces maladies. L'histoire naturelle de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH et les virus des hépatites se distingue de celle des patients mono-infectés par une progression plus rapide vers la cirrhose et par des conséquences plus graves [82]. D'autres facteurs que la co-infection proprement dite, interviennent également : l'insulinorésistance fréquemment observée dans cette population, la consommation d'alcool considérée comme excessive chez 35 % des patients de l'étude PROSPECTH, l'hépatotoxicité de certaines molécules antirétrovirales et le possible mais rare impact des syndromes de restauration immunitaire [2].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Le taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH avec cirrhose compensée est de 5,8 % par an depuis l'ère des antirétroviraux, plus élevé que chez les patients VIH non cirrhotiques ou chez les patients cirrhotiques non VIH [21]. Parallèlement, la proportion des carcinomes hépatocellulaires a progressivement augmenté depuis 15 ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès liés au foie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC [83]. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur le plan immunovirologique VIH, et sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [5]. Il est donc indispensable de faire un diagnostic précoce de la cirrhose, de mettre en place un suivi systématique et spécialisé par un hépatologue et de proposer une stratégie thérapeutique dont fait partie la transplantation hépatique pour les formes les plus sévères.

Diagnostic

Le diagnostic de cirrhose était habituellement fait par biopsie du foie, mais cette technique a progressivement été remplacée le plus souvent par une évaluation non invasive de la fibrose. Le Fibroscan® permet d'obtenir de bonnes valeurs prédictives positive (proches de 90 et 80 %) et négative (proches de 100 %) de cirrhose aux seuils de 14,5 kPa pour la co-infection VIH-VHC et de 9,4 kPa pour la co-infection VIH-VHB (cf. tableaux 2 et 9). D'autres critères cliniques et biologiques peuvent aider au diagnostic : thrombopénie d'hypertension portale, signes d'insuffisance hépatocellulaire, décompensation clinique de la maladie, foie dysmorphique à l'échographie avec hypertrophie du segment I, inversion du flux dans la veine porte à l'écho-doppler. En cas de discordance entre le résultat de Fibroscan® et la présentation clinique et/ou biologique, un test biologique sera réalisé, ou une PBH en cas de discordance persistante ou de comorbidité associée ou suspectée.

Suivi – dépistage des complications

Un suivi systématique doit être mis en place en collaboration avec les équipes d'hépatologie. Une fibroscopie œsogastroduodénale est indispensable dès le diagnostic posé, afin d'identifier la présence éventuelle de varices œsophagiennes pouvant nécessiter une prophylaxie par bêtabloquants. Une attention toute particulière doit être portée sur le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de CHC existe chez tout patient cirrhotique, et persiste même longtemps après éradication du VHC chez les personnes cirrhotiques (même s'il est moins important qu'en l'absence d'éradication virale C) [84].

Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique, au mieux tous les 3 à 6 mois, faite par un radiologue ou un hépatologue formé dans le dépistage de cette maladie. Cette stratégie permet de dépister les CHC curables, c'est-à-dire si possible, uniques et de taille inférieure à 5 cm de diamètre [85]. Un dosage de l'alpha-fœtoprotéine est aussi à réaliser tous les 6 mois. Combiné à l'échographie hépatique, ce dosage permet d'augmenter le taux de dépistage de 6 à 8 %. Un dosage normal n'élimine pas le diagnostic de CHC car seulement 10 à 20 % des tumeurs à un stade précoce sont associées à un taux élevé (mais sont alors plus agressives). À l'inverse, une élévation peut accompagner une exacerbation de l'atteinte hépatique. Un seuil de 20 ng/mL offre une bonne sensibilité mais une spécificité faible, tandis qu'un seuil de 200 ng/mL fait chuter la sensibilité à 22 % mais avec une spécificité élevée [62].

Transplantation hépatique

Qui et quand?

L'évaluation de la gravité de la maladie doit être faite en utilisant le score MELD (INR+ créatinine+ bilirubine ; www.mdcalc.com, cf. annexe 5). L'aggravation progressive du score MELD sur un suivi semestriel régulier, et ceci dès un score de MELD à 12, doit faire adresser le patient à un centre de transplantation hépatique pour prise de contact initial. Certaines complications spécifiques, telles qu'une ascite réfractaire aux traitements médicaux ou une encéphalopathie hépatique chronique, représentent des indications de transplantation hépatique, y compris chez les patients à score de MELD <15 [86].

La situation du carcinome hépatocellulaire est différente car ces cancers surviennent le plus souvent chez des patients cirrhotiques dont la fonction hépatique est conservée et la cirrhose compensée. Il convient d'utiliser la classification BCLC, dite de Barcelone, pour classer les patients porteurs d'un CHC sur cirrhose, en fonction des critères suivants : état général du malade, gravité de la cirrhose selon le score de Child-Pugh (cf. annexe 5), présence d'une hypertension portale significative, critères morphologiques de la tumeur (taille et nombre de nodules) [87]. Selon les recommandations actuelles, seuls les patients des stades 0 et A, peuvent bénéficier d'un des trois traitements curatifs suivants : destruction percutanée sous contrôle radiologique, résection chirurgicale, transplantation hépatique. Un score spécifique appelé score AFP a été développé en France, et est pris en compte depuis 2013 pour l'inscription des patients atteints d'un CHC sur liste d'attente de transplantation hépatique [86]. Ce score tient compte de la taille du plus gros nodule, du nombre de nodules, et du taux d'alpha-fœtoprotéine au moment de l'inscription.

En ce qui concerne les patients co-infectés VIH-VHB, l'utilisation de combinaisons de molécules antirétrovirales (lamivudine-ténofovir, emtricitabine-ténofovir), rapidement très efficaces sur la réplication du VHB et du VIH, permet dans la majorité des cas de contrôler la maladie hépatique. Ainsi, la co-infection VIH-VHB constitue à l'heure actuelle une indication plus rare de transplantation hépatique, réservée essentiellement aux patients atteints de CHC.

Quel bilan prétransplantation ?

Lorsqu'une transplantation hépatique est proposée, un bilan prétransplantation exhaustif à la recherche de foyers infectieux potentiels, de néoplasie extra-hépatique et d'éventuelles contre-indications cardiopulmonaires, est effectué. Les comorbidités, notamment métaboliques, sont particulièrement analysées. L'infection par le VIH ne représente plus une contre-indication à la transplantation hépatique, mais ne donne pas de priorité particulière. Un contrôle de l'infection VIH avec charge virale indétectable et taux absolu de CD4 > 100/mm³ en tenant compte de l'hypertension portale, est exigé. L'absence d'événements classant Sida sous traitement ARV est également un impératif. Une RCP cancer/VIH doit également être organisée pour valider ou adapter le traitement antirétroviral, initier des prophylaxies vis-à-vis des infections opportunistes, et planifier la surveillance, notamment.

Quels résultats post-transplantation ?

Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH, principalement co-infectés par le VHC, sont moins bons que ceux des patients mono-infectés par VHC. La survie à 3 ans varie de 56 à 60 % pour les patients co-infectés VIH-VHC, mais elle est supérieure à 80 % pour les patients co-infectés par le VIH-VHB [88, 89]. Les difficultés principales dans le contexte de la co-infection VIH-VHC sont : a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ; b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ; c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques indispensables) ; d) une 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 précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation.

Quelles difficultés pratiques?

La récurrence VHC sur le greffon est constante et se manifeste par l'apparition d'une hépatite chronique caractérisée par une fibrose rapidement évolutive, avec un risque de fibrose sévère 2 ans après la greffe supérieur à 20 %, et un risque accru d'hépatite cholestastique fibrosante. Les inhibiteurs de calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, qui sont les principaux immunosuppresseurs utilisés après la transplantation hépatique, sont aussi métabolisés par les CYP450 et donc susceptibles d'interagir avec les antirétroviraux. Selon les classes (IP/r ou INNTI), les immunosuppresseurs peuvent être victimes soit d'inhibition soit d'induction enzymatiques et favoriser ainsi, soit une toxicité par surdosage soit une inefficacité et un risque de rejet du greffon par sous-dosage. Évitant ces voies métaboliques oxydatives, le raltégravir est une alternative intéressante aux IP/r anti-VIH et aux INNTI, en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques de transplantations (Transplantation hépatique ANRS148 LIVERAL ou rénale ANRS153 TREVE). Débutée bien avant la greffe, l'utilisation du raltégravir permettrait de ne pas interrompre le traitement ARV pendant la transplantation. Autre avantage, les interactions d'ordre pharmacocinétique avec le bocéprévir et le télaprévir sont modestes.

En revanche, du fait du pouvoir inhibiteur de télaprévir et bocéprévir sur le CYP3A, les ASC $0-\infty$ et C_{\max} sanguines de ciclosporine et tacrolimus étaient respectivement majorées d'environ $\times 4,3$ et $\times 1,3$ et $\times 70$ et $\times 9,3$ en association au télaprévir dans une étude en dose unique chez des sujets sains [22] (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage). Parallèlement, les demi-vies moyennes de ciclosporine et tacrolimus étaient augmentées de $\times 4$ et $\times 5$, alors que les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de télaprévir n'étaient pas modifiés. Du fait des variabilités inter- et intra-individuelles conséquentes des pharmacocinétiques respectives des composés en présence, accentuées par les circonstances pathologiques, l'ajustement des doses respectives de ciclosporine et tacrolimus sur la base des mesures des concentrations sanguines respectives est recommandé. Dans le même ordre d'idée et compte tenu d'un métabolisme *via* les CYP450, l'utilisation des corticoïdes doit être prudente en association au télaprévir.

Pour les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, à un stade ne permettant pas un traitement curatif, un traitement palliatif, par chimiothérapie systémique peut être proposé. Il s'agit du sorafenib (Nexavar®), inhibiteur de tyrosine kinase, qui est la seule molécule approuvée à ce jour dans cette indication. Substrat des CYP3A4 et UGT1A9 et inhibiteur des glycoprotéine-P et UGT1A1, le sorafenib est susceptible d'interagir non seulement avec les antirétroviraux mais aussi avec les anticalcineurines. Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'essai clinique mettant en jeu ces interactions potentielles. La discussion et la décision éventuelle doivent se faire en RCP cancer/VIH.

Autres hépatites virales (A et E)

Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A peut infecter beaucoup de personnes vivant avec le VIH, particulièrement les voyageurs (avec une contamination entérique), les usagers de drogues intraveineuses (par contamination sanguine) et les homosexuels masculins (avec transmission par voie sexuelle). La séroprévalence de l'hépatite A au sein de la population infectée par le VIH varie de 37,2 % à 72,7 % dans les quelques études françaises [90, 91], proche de 100 % chez les personnes originaires d'Afrique.

L'infection par le VIH et le statut immunovirologique n'impactent pas significativement sur l'histoire naturelle de l'hépatite A, même s'il a été avancé que l'infection par le VIH pouvait augmenter la durée de la virémie VHA, et que l'infection aiguë VHA contribuait à augmenter la réplication virale VIH. L'hépatite A aiguë est le plus souvent symptomatique. S'il a été rapporté un risque plus important d'hépatite A fulminante en cas de co-infection VHC notamment, la fréquence semble rester faible et ce surrisque potentiel n'a pas été observé chez les PVVIH.

La prévalence et les facteurs de risque d'acquisition de l'hépatite A chez les personnes infectées par le VIH, et l'existence d'une possibilité de prévention vaccinale, justifient la réalisation systématique d'une sérologie IgG VHA chez les personnes infectées par le VIH, *a fortiori* lorsqu'affectées d'une hépatopathie chronique. La bonne efficacité et la tolérance du vaccin légitiment la réalisation de la vaccination anti-VHA des personnes infectées par le VIH avec une sérologie négative, telles que le prévoient les recommandations générales, incluant les homosexuels masculins, la vie en communauté, en situation d'hygiène précaire (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

La vaccination anti-VHA est désormais prise en charge pour les patients porteurs d'une hépatite B ou C. Enfin, l'hépatite A aiguë est soumise à la déclaration obligatoire.

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN non enveloppé découvert en 1990 à l'occasion d'épidémies d'hépatite aiguë d'allure virale à transmission orofécale en Inde. Il existe quatre génotypes responsables, schématiquement de deux profils épidémiologiques différents :

- les génotypes 1 et 2 responsables d'épidémies transmises par l'eau de boisson dans les pays aux conditions sanitaires défavorables, pouvant toucher les voyageurs ;
- les génotypes 3 et 4, responsables de cas sporadiques, et transmis par ingestion de viande insuffisamment cuite (porc notamment) [92].

L'hépatite E est classiquement décrite comme une hépatite aiguë dont l'histoire naturelle s'apparente à celle de l'hépatite A, avec une période d'incubation qui va de 15 à 60 jours. Des formes fulminantes ont été décrites en particulier chez la femme enceinte, de même que, de façon plus exceptionnelle, tout un spectre de manifestations non hépatiques, en particulier neurologiques (polyradiculonévrite, paralysie oculomotrice notamment).

Chez les patients immunodéprimés (transplantés sous immunosuppresseurs, patients porteurs d'hémopathie et exceptionnellement VIH), des formes prolongées ont été décrites. L'évolution s'apparente alors à celle d'une hépatite chronique. Elle est souvent asymptomatique et marquée par une élévation isolée des ALT et des AST, mais pourrait conduire rapidement à une cirrhose comme rapporté chez quelques patients infectés par le VIH avec un taux faible de CD4 [93-95].

Les études épidémiologiques menées hors de France chez les PVIH, ont montré une séroprévalence basse aux alentours de 3 à 9 %, ne différant pas de la population générale [96-98].

Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut donc savoir rechercher l'hépatite E devant une cytolysse non expliquée, aiguë ou persistante. Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et sur la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles, cette analyse pouvant être particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.

La majorité des cas guérissent spontanément sans traitement mais plusieurs publications ont fait état de l'efficacité de la ribavirine chez des patients immunodéprimés chez lesquels l'immunosuppression ne peut être levée [99]. Celle-ci peut être prescrite à la posologie de 600 à 800 mg/jour pendant 3 mois.

Vaccinations

Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs ».

Points forts

Hépatite C chronique

- L'infection par le VHC concerne 16 à 19 % des personnes infectées par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'infection par le VHC.
- Les personnes co-infectées VIH-VHC ont potentiellement deux profils différents :
 - L'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et en conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose ;
 - L'autre correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, avec des antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques, et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées VHC.
- La mortalité hépatique est la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC (43 % de l'ensemble des causes).
- Il faut évaluer la fibrose hépatique, en première intention par des méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose. Cette évaluation permet :
 - d'aider à la décision d'initiation d'un traitement anti-VHC (par la mise en évidence ou non d'une fibrose significative $F \geq 2$) ;
 - d'aider au diagnostic de cirrhose ($F=4$) et à la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.
- Le VHC est associé à des manifestations extra-hépatiques qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion thérapeutique.

Hépatite C aiguë

- L'incidence des hépatites C aiguës est en augmentation, notamment chez les homosexuels masculins.
- L'absence de décroissance spontanée précoce de la charge virale C doit conduire à instaurer rapidement une bithérapie anti-VHC, qui permet d'obtenir une éradication virale dans près de 80 % des cas.

Hépatite B

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 % chez les patients infectés par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH-VHC sont moins bons que ceux des patients mono-infectés, notamment du fait de la discussion trop tardive de la transplantation.

Le groupe d'experts recommande :

Chez tous les patients

- de renforcer les messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC notamment chez les usagers de drogues et les HSH (AII);
- de rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AII);
- de vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite B avec un schéma renforcé (AII);
- de vacciner contre l'hépatite A, les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AII).

Chez les patients avec une hépatite C chronique

- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII) ;
- en cas de suspicion de cirrhose, de réaliser une élastométrie impulsionnelle qui seule suffit si la valeur mesurée est supérieure à 14,5 k Pa;
- de choisir le traitement antirétroviral en tenant compte de l'éventualité du traitement ultérieur de l'hépatite C (AIII);
- de décider de l'indication et des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) :
 - . par trithérapie (avec bocéprévir ou télaprévir) pour les patients infectés par un génotype VHC 1, naïfs de traitement anti-VHC en l'absence de l'ensemble des facteurs prédictifs de bonne réponse, ou en échec d'un traitement antérieur de type rechuteur ou répondeur partiel (AIII),
 - . par bithérapie associant interféron pégylé et ribavirine pour les patients naïfs de traitement anti-VHC, infectés par un génotype VHC 2, 3 ou 4, ou par un génotype 1 ayant tous les facteurs prédictifs de bonne réponse (polymorphisme IL28B CC et charge virale VHC < 600 000 UI/ml et score de fibrose ≤ 2) (AIII);
- de respecter les règles d'arrêt pour échec virologique, particulièrement sous trithérapie, pour prévenir l'émergence de mutations de résistance du VHC aux inhibiteurs de protéase du VHC actuels et à venir (AIII);
- de traiter pendant 48 semaines (BII);
- d'évaluer l'efficacité du traitement 24 semaines après l'arrêt du traitement (RVS24), même si la RVS12 est très fortement prédictive de la RVS24 (BII);
- de permettre l'accès des patients co-infectés VIH-VHC aux nouveaux traitements anti-VHC, au moyen notamment d'ATU nominatives et de cohorte, et de favoriser leur inclusion dans des cohortes observationnelles.

Chez les patients avec une hépatite C aiguë

- de rechercher d'autres IST, fréquemment associées;
- de traiter une hépatite C aiguë, en l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC (AII), par l'association interféron pégylé et ribavirine aux doses usuelles, quel que soit le génotype VHC, pendant 24 ou 48 semaines selon la réponse virale à 4 semaines;

- de discuter, pour les patients infectés par un VHC génotype 1 sans réponse virologique à 4 semaines sous bithérapie interféron pégylé-ribavirine, l'adjonction de bocéprévir ou de télaprévir à partir de S4 (hors AMM), pour une durée totale de traitement anti-VHC de 48 semaines, en respectant les règles d'arrêt sous trithérapie;

- de contrôler régulièrement la négativité de la charge virale VHC (qu'elle soit spontanée ou après traitement), en plus du renouvellement et du renforcement des messages de prévention, du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC (AII).

Chez les patients co-infectés par le VHB

- de rechercher des anticorps antidelta chez tout porteur de l'Ag HBs et de répéter cette recherche en cas de persistance de pratiques à risque de transmission du VHB et du VHD (AIII);

- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII);

- de prescrire un traitement antirétroviral comportant préférentiellement deux antirétroviraux actifs sur le VHB (AIII). Le ténofovir est le traitement de première intention anti-VHB, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine (AII);

- d'utiliser l'entécavir, toujours en association avec un traitement antirétroviral efficace, chez les patients intolérants au ténofovir. En cas d'exposition antérieure et prolongée à la lamivudine, une recherche de mutation YMDD doit être effectuée (AII);

- de ne pas utiliser la lamivudine ou l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB (AII);

- de poursuivre et de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (AII), sauf cas exceptionnels;

- de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB tous les 3 mois jusqu'à ce qu'elle devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne (AII). Une augmentation de plus d'un log UI/mL doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement anti-VHB (AII).

Pour les patients cirrhotiques

- de mettre en place un suivi systématique en collaboration avec les équipes d'hépatologie (AIII);

- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires, à répéter tous les 3 à 6 mois, associée à un dosage de l'alpha fœtoprotéine tous les 6 mois (AIII);

- de réaliser une fibroscopie œsogastrique, une fois le diagnostic établi, à répéter tous les 1 à 3 ans selon le stade de la cirrhose et la présence ou non de varices œsophagiennes.

- d'adresser précocement le patient à un centre de transplantation hépatique, avant la première décompensation; en pratique en cas d'aggravation progressive du score MELD (sur un suivi semestriel régulier), dès que ce score est d'au moins 12 (AII);

- d'obtenir un parfait contrôle de l'infection VIH avec charge virale indétectable et taux absolu de CD4 > 100/mm³, en tenant compte de l'hypertension portale, pour autoriser la transplantation (AIII).

RÉFÉRENCES

1. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men : the HEPaIG Study. *PLoS One* 2011,6 : e29322.
2. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y et al. Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients : modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010,53 : 230-237.
3. Korner C, Tolksdorf F, Riesner K, Kramer B, Schulte D, Nattermann J et al. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir Ther* 2011,16 : 1047-1055.
4. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011, 18 : e307-314.
5. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizat-Martin I et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavir and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012,36 : 214-221.
6. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005 : The « Mortalité 2000 and 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,48 : 590-598.
7. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *Jama* 2012,308 : 370-378.
8. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009,49 : 612-622.
9. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, Reichard O, Morn B, Laursen AL et al. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J Virol* 2009,83 : 11407-11411.
10. De Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008,15 : 427-433.
11. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macias J, Almodovar C, Gonzalez-Serrano M et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51 : 445-449.
12. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *Aids* 2013 : sous presse.
13. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients : the fibroic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008,48 : 765-773.
14. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 280-286.
15. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41 : 175-179.
16. Boursier J, Konate A, Guilly M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20 : 693-701.
17. Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Garcia-Alvarez M, Resino S. Meta-analysis : implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med* 2013, 11 : 6.
18. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010, 116 : 326-334 ; quiz 504-325.
19. Rhee E, Feng H, Xuan F, Lin W, Smith C, Zhu Y, Butters J. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and HIV-1 NNRTI rilpivirine. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.

20. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010, 51 : 1122-1126.
21. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010, 15 : 881-886.
22. Sulkowski M, Sherman K, Soriano V, Rockstroh J, Dieterich D, Girard P et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients : SVR final study results. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, USA 2012.
23. Mallolas J, Pol S, Rivero A, Fainboim H, Cooper C, Slim J et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients : end of treatment (week 48) interim results. 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain 2012.
24. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Pol S, Valantin MA et al. High early virological response with telaprevir-pegylated-interferon-ribavirin in treatment-experienced hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients : ANRS HC26 Telaprevir study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
25. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, Renault A, Quertainmont Y, Rosenthal E et al. ANRS HC27 Boceprevir interim analysis : high early virologic response with boceprevir + pegylated interferon + ribavirin in hepatitis C virus/HIV co-infected patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
26. Stanke-Labesque F, Loustaud-Ratti V, Babany G, Gagnieu MC, Marquet P. Ribavirin therapeutic drug monitoring : why, when and how ? *Fundam Clin Pharmacol* 2009, 24 : 401-406.
27. Solas C, Pare M, Quaranta S, Stanke-Labesque F. [Evidence-based therapeutic drug monitoring for ribavirine]. *Therapie* 2011, 66 : 221-230.
28. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs : results of systematic reviews. *Lancet* 2011, 378 : 571-583.
29. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, Vickerman P, Deren S, Bruneau J et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs : systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2012, 345 : e5945.
30. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users : pooling of UK evidence. *Addiction* 2011, 106 : 1978-1988.
31. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations ? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011, 54 : 1137-1144.
32. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of Hepatitis C Virus Treatment Completion and Efficacy in Drug Users Assessed by Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013, 56 : 806-816.
33. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2013, 61 : 623-637.
34. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, Gutierrez F, Klein M, Reynes J et al. Simeprevir with Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Co-infected with Chronic Hepatitis C Virus and HIV-1 : Week-24 Interim Analysis of the TMC435-C212 Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
35. Dieterich D, Soriano V, Nelson M, Rockstroh J, Arasteh K, Bhagani S et al. STARTVerso 4 : High Rates of Early Virologic Response in Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients Treated with Faldaprevir + Pegylated Interferon and Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
36. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *Aids* 2009, 23 : 89-93.
37. (NEAT) EATN. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals : recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *Aids* 2011, 25 : 399-409.
38. Piroth L, Larsen C, Binquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML et al. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients : the HEPAIG study. *Hepatology* 2010, 52 : 1915-1921.
39. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011, 60 : 837-845.
40. Neukam K, Nattermann J, Rallon N, Rivero A, Caruz A, Macias J et al. Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV Med* 2011, 12 : 487-493.

41. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P 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.
42. Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, Danta M, Mauss S, Stellbrink HJ et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203 : 595-601.
43. Vogel M, Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24 : 1-6.
44. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, Spijkerman IJ, Molenkamp R, Coutinho RA et al. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM : the effect of treatment duration. *Aids* 2011, 25 : 1333-1336.
45. Fierer D. Telaprevir for acute hepatitis C virus in HIV positive men both shortens treatment and improves outcome. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
46. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008, 13.
47. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour J et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002, 36 : 681-686.
48. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010, 50 : 426-436.
49. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients : the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010, 53 : 1006-1012.
50. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *Aids* 2006, 20 : 419-427.
51. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravan S, Kulkarni S et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *Aids* 2013, 27 : 191-201.
52. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, Campbell K, Walker CM, Locarnini S, Krawczynski K. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009, 49 : 1483-1491.
53. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Miallhes P et al. High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013.
54. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 65-76.
55. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011, 377 : 1198-1209.
56. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013, 57 : 249-257.
57. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009, 51 : 890-897.
58. De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010, 139 : 1934-1941.
59. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *Aids* 2010, 24 : 857-865.
60. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miallhes P et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007, 12 : 1115-1126.
61. Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *Aids* 2007, 21 : 1323-1331.
62. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012, 56 : 908-943.
63. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009, 50 : 1074-1083.

64. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011, 18 : 61-69.
65. Miallhes P, Maynard-Muet M, Carrat F, Lascoux-Combe C, Rey D, Sogni P et al. Additional pegylated interferon in HBe Ag positive HIV co-infected patients on cART including tenofovir : the ANRS HB01 EMVIPEG study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
66. Domaal RA, McMahon M, Thio CL, Bailey CM, Tirado-Rives J, Obikhod A et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 2008, 283 : 5452-5459.
67. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007, 356 : 2614-2621.
68. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006, 43 : 548-555.
69. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2012, 19 : 801-810.
70. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correias JM, Chaix ML, Viard JP, Pol S. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007, 12 : 279-283.
71. Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miallhes P et al. Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients. *Aids* 2012, 26 : 939-949.
72. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfected with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012, 206 : 974-980.
73. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011, 378 : 73-85.
74. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 749-756.
75. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, Horban A, Leen C, Poveda E et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *Aids* 2011, 25 : 1987-1992.
76. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients : prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008, 15 : 165-172.
77. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007, 45 : 1221-1229.
78. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnord P, Gozlan J et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *Aids* 2007, 21 : 2546-2549.
79. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t) ide analogues. *Aids* 2011, 25 : 73-79.
80. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9 : 781-785.
81. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D et al. Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients : role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV Med* 2013.
82. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy : a meta-analysis. *Aids* 2008, 22 : 1979-1991.
83. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients : The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009, 50 : 736-745.
84. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N et al. A Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Long-term After Sustained Virologic Response in Patients With Hepatitis C-Associated Liver Cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013.
85. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011, 54 : 1987-1997.
86. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012, 143 : 986-994 e983 ; quiz e914-985.
87. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012, 379 : 1245-1255.

88. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008, 47 : 407-417.
89. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012, 18 : 716-726.
90. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, Beck Wirth G, Partisani ML, Lang JM et al. [Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients]. *Med Mal Infect* 2010, 40 : 683-690.
91. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Lascoux-Combe C, Garipuy D et al. Prevalence of immunity to hepatitis viruses A and B in a large cohort of HIV/HCV-coinfecting patients, and factors associated with HAV and HBV vaccination. *Vaccine* 2011, 29 : 8656-8660.
92. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012, 367 : 1237-1244.
93. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011, 17 : 1074-1078.
94. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361 : 1025-1027.
95. Neukam K, Barreiro P, Eschevarria J, Macias J, Labarga P, Avellon A et al. Chronic hepatitis E causes rapid progression to liver cirrhosis in HIV infection which can be reversed by treatment with ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
96. Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, Weintrob A, Landrum M, Ganesan A et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012, 18 : 502-506.
97. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP et al. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 598-599.
98. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012, 13 : 83-88.
99. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011, 140 : 1481-1489.

Annexe 1. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prises en charge

L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudogrippal avec douleurs musculaires voire arthralgies, qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AIII);
- une fatigue souvent importante et majorée par l'anémie;
- des troubles digestifs à type de nausées voire de vomissements, de diarrhée ou de douleurs ou d'inconfort abdominal qui s'accompagnent souvent d'un amaigrissement. Ces manifestations sont prévenues ou traitées par des traitements spécifiques (antinauséux dolosetron, pansements digestifs, compléments protidiques) (AIII). Des consultations de diététique peuvent aider à prévenir la perte de poids (BIII);
- des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, des troubles de la mémoire et de la concentration, des insomnies qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Une évaluation psychiatrique préalable à la prescription doit être envisagée dans certains cas conformément aux recommandations émises par l'AFSSAPS¹. 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 (A). Chez les patients co-infectés, les effets neuropsychiques de l'efavirenz (Sustiva®) doivent être évalués avant et pendant le traitement, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII);
- des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéomuqueuse et d'alopécie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl) (AIII). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron;
- des dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII);
- une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie, et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ 100/mm³ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes en 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;
- des troubles cutanés à types de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

1. Note absente

Annexe 2. Schéma d'administration de l'érythropoïétine

Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de correction (1)

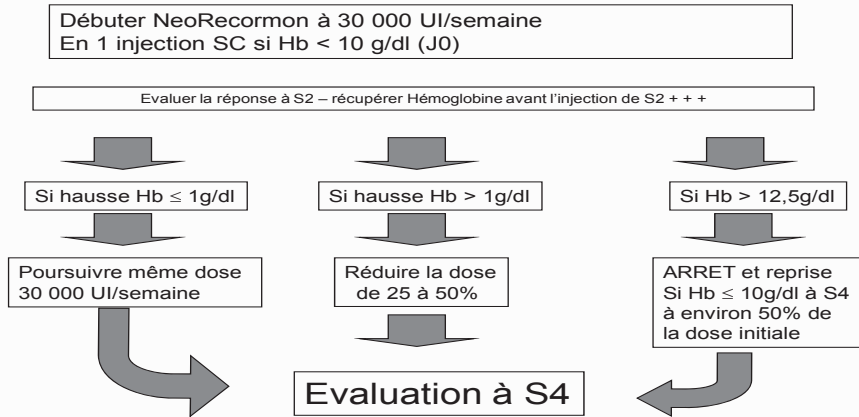


Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de correction (2)

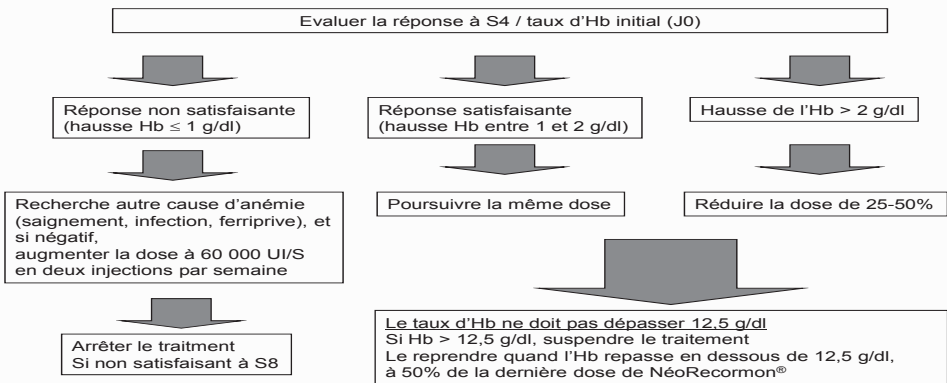
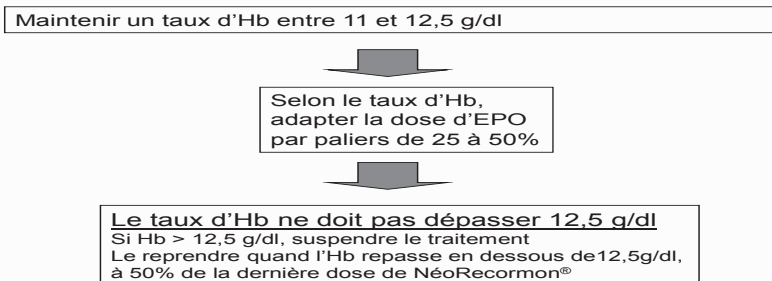


Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de maintenance



Annexe 3. Prise en charge d'une éruption sous télaprévir

Grade	Type d'éruption	Arrêt du télaprévir	Conduite
1 Légère	Localisée et /ou distribution limitée (jusqu'à plusieurs endroits isolés du corps)	Généralement non nécessaire	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. Dermocorticoïdes et émoullissants
2 Modérée	Diffuse atteignant jusqu'à 50 % de la surface corporelle	Généralement non nécessaire mais : – arrêt définitif du télaprévir si extension ; – à J 7 en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation : arrêt de la ribavirine	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée Consultation dermatologie fortement recommandée
3 Sévère	> 50 % de la surface corporelle et/ou associée à : – des symptômes systémiques ; – une ulcération des membranes muqueuses ; – des lésions en cocarde ; – un décollement de l'épiderme	Arrêt des 3 composants de la trithérapie (recommandation FDA)	Consultation dermatologie nécessaire Suivi de la disparition des symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption
4 SCARs (severe cutaneous adverse reaction to drugs)	Suspicion ou diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'un érythème polymorphe	Arrêt immédiat et définitif de tous les traitements	Hospitalisation en urgence, idéalement en dermatologie

Annexe 4. Contacts associatifs

SOS Hépatites : 0800 004 372

Hépatites info services : 0800 845 800

Santé info droits (CISS) : 01 53 62 40 30

Annexe 5. Scores

Score de Child Pugh

Paramètres cliniques et biochimiques	Nombre de points selon la gravité des anomalies		
	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	1 et 2 minime	3 et 4 profonde
Ascite	Absente	Minime	Moyenne
Bilirubine (µmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
TP	> 54 %	44-54 %	< 44 %

Classe A : 5 ou 6, classe B : 7 à 9, classe C : 10 à 15.

Score MELD (Model For End-Stage Liver Disease)

= $9,57 \times \ln(\text{Créatininémie (mg/dL)}) + 3,78 \times \ln(\text{Bilirubinémie totale (mg/dL)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$.

7

Cancers

Introduction

Les données épidémiologiques françaises et internationales confirment l'augmentation de l'incidence de cancer chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constatée depuis la fin des années 1990 [1, 2]. L'augmentation du risque de cancer dans cette population fait intervenir la réplication du VIH, l'immunodépression (nombre et nadir de CD4), l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV) et la forte consommation de toxiques (tabac, alcool, cannabis). Un traitement précoce de l'infection par le VIH, un contrôle efficace de la réplication virale, une restauration de l'immunité au-dessus de 500 CD4/mm³, une prévention des infections à virus oncogènes (chaque fois que possible) (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs ») et un sevrage/réduction de la consommation de toxiques oncogènes (cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités ») doivent constituer désormais les axes forts de la prévention contre le cancer chez les PVVIH.

Si le diagnostic d'une affection maligne est bien souvent réalisé par l'équipe en charge de l'infection par le VIH, le traitement est quant à lui assuré par les équipes d'oncologie moins expérimentées dans la prise en charge des PVVIH. Or les spécificités liées à l'infection par le VIH sont nombreuses : immunodépression (passée ou actuelle), comorbidités (hépatites virales chroniques B et C, troubles métaboliques, insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires), risques d'interactions médicamenteuses et de toxicité additive avec les molécules antirétrovirales. Mais l'affection maligne peut aussi être révélatrice de l'infection par le VIH. Et dans cette phase parfois aiguë de la maladie carcinologique, l'oncologue doit être à même de réaliser le bilan initial de séropositivité. Inversement, les modalités de surveillance et d'accompagnement d'un patient sous traitement à visée carcinologique sont mal connues par les équipes médicales en charge du suivi de l'infection par le VIH.

C'est pourquoi, la rédaction de ce chapitre a été organisée afin de permettre une double lecture par des oncologues et des spécialistes de l'infection par le VIH :

- Les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers (dispositif d'annonce, réunions de concertation pluridisciplinaire et prise en charge de la douleur) et devant être appliquées aux PVVIH sont ainsi rappelées. Dans ce sous-chapitre, la nécessité d'une articulation étroite entre les équipes d'oncologie, les services référents pour la prise en charge de l'infection par le VIH et le médecin traitant au travers d'un parcours de soin individualisé est soulignée en rappelant que le programme personnalisé de soins (PPS) doit être élaboré en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) impliquant médecins spécialistes de l'infection par le VIH, pharmacologues, virologues et oncologues.
- Les règles de base à appliquer pour la prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer sont également détaillées dans un sous-chapitre spécifique « Prise en charge d'une PVVIH atteint d'un cancer ». Le lecteur y trouvera notamment la « check-list » des actions à mettre en œuvre avant d'initier un traitement carcinologique ainsi que le parcours de soin pendant et après le traitement du cancer.

– Les interactions médicamenteuses entre les traitements pour le cancer (chimiothérapie et traitements de confort) et le traitement antirétroviral font l'objet d'un sous-chapitre spécifique qui rappelle notamment la possibilité d'interactions d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique pouvant réduire l'efficacité et/ou majorer la toxicité de l'une ou l'autre des molécules. Les tableaux résumant les interactions médicamenteuses connues à ce jour sont positionnés dans l'annexe «Interactions médicamenteuses» de l'ouvrage.

– Les modalités de prise en charge et de dépistage des cancers les plus fréquents à ce jour chez les PVVIH sont présentées en fin de chapitre incluant un calendrier de prise en charge carcinologique et un calendrier de dépistage des cancers.

Données épidémiologiques

Dans l'enquête Mortalité 2010 conduite en France, les cancers représentaient 36 % des causes de décès, soit très largement, la première cause de décès. Si la part relative des décès a diminué de 10 % à 7 % pour les lymphomes malins non hodgkinien (LMNH) entre 2000 et 2010, la part des carcinomes hépatocellulaires liés aux hépatites B et C est restée stable (4 %) tandis que celle des cancers non classant Sida et non liée aux hépatites B et C a progressé de 11 à 22 % dans la même période. Les cancers bronchopulmonaires représentaient en 2010 la première cause de décès par cancers (9 %), suivi des LMNH (7 %), des carcinomes hépatocellulaires (4 %), des cancers digestifs (3 %), ORL (3 %) et anaux (3 %) [3].

L'incidence des cancers non classant Sida chez les PVVIH reste supérieure d'un facteur 2 à 3 à celle de la population générale, même s'il existe de fortes disparités selon le type de cancer. Ainsi, les cancers de l'anus et la maladie de Hodgkin ont une incidence plus de 20 fois supérieure à celle observée dans la population générale alors que d'autres cancers ont des niveaux de risque proches de ceux observés en population générale (cancers digestifs, vessie, sein, prostate, rein, utérus) [4]. On retrouve, avec des risques intermédiaires plus élevés chez les PVVIH que dans la population générale, les cancers liés au tabac (poumons, cancers ORL) et aux co-infections virales (carcinomes hépatocellulaires liés au VHB et VHC ; vulve, vagin et pénis liés aux HPV) ainsi que les cancers cutanés. Les cancers classant Sida font également partie de cette catégorie de cancers viro-induits (Lymphome et EBV, maladie de Kaposi et HHV8, cancer du col utérin et HPV). L'incidence globale des cancers chez les PVVIH était de 14 pour 1 000 PA dans la cohorte FHDH ANRS CO4 en 2006 dont 61 % de cancers non classant sida [2].

Outre les facteurs de risque classiques de cancers, il a été montré dans plusieurs études de cohorte, notamment françaises, une association avec l'immunodépression, même modérée (dès 500 CD4/mm³) dans l'excès de risque des principaux cancers observés chez les PVVIH [5, 6]. Dans certaines études de cohorte, le surrisque de cancer lié à l'immunodépression semble effacé par la restauration immunitaire des CD4 à plus de 500/mm³ sous traitement antirétroviral (ARV), sauf dans le cas particulier du cancer de l'anus et de la maladie de Hodgkin [6, 7].

Néanmoins, l'amélioration du statut immunitaire des PVVIH ces dernières années ne semble pas s'associer de façon évidente à une diminution de l'incidence des cancers car dans le même temps la population VIH vieillit, et l'exposition aux facteurs de risque de cancer reste très importante [4]. À ce titre, la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis doivent constituer une priorité pour les soignants prenant en charge les PVVIH [8].

La réplication du VIH est également associée à certains cancers. Ceci est bien démontré pour les cancers classant sida pour lesquels, indépendamment du niveau de CD4, il existe un excès de risque de cancers en cas de réplication virale, en particulier pour les LMNH [5], et le cancer anal [6]. Enfin, le rôle de l'inflammation chronique, de la dysfonction immunitaire et de l'immunosénescence dans le risque de cancer chez les PVVIH reste encore mal compris et doit faire l'objet de programmes de recherche.

La prévention des cancers chez les PVVIH passe donc par deux axes principaux. D'une part la lutte, comme en population générale, contre les facteurs de risque de cancers : outre la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis, les mesures hygiéno-diététiques au sens large doivent être systématiquement intégrées au suivi des PVVIH et le rôle

de l'éducation thérapeutique renforcé dans cette optique (cf. chapitre «Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités»); D'autre part, le maintien d'une charge virale indétectable et la restauration immune constituent des mesures indispensables justifiant l'initiation la plus précoce possible du traitement ARV chez les PVVIH (cf. chapitre «Traitement antirétroviral de l'adulte»). Il persiste néanmoins des inconnues quant au rôle potentiellement pro-oncogène de certains ARV. Ainsi, la toxicité cellulaire des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et leur rôle mutagène *in vitro* ne s'est pas traduit à ce jour par une incidence accrue de leucémie ou myélodysplasie. De même, le cytochrome P450 est la voie métabolique de nombreux carcinogènes. Ainsi, certains polymorphismes du CYP 450 ont été associés à de nombreux cancers (poumons, ORL, digestifs, etc.) et l'impact du ritonavir (ou du cobicistat) sur le métabolisme de ces carcinogènes et sur le risque de cancer chez les PVVIH reste à déterminer [9]. Une étude de cohorte a trouvé une association entre la prescription d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et maladie de Hodgkin et deux études de cohortes ont identifié une association entre les inhibiteurs de protéase (IP) et le risque de survenue de cancer anal alors que les IP restent protecteurs du cancer du col utérin dans une de ces deux études [10,11]. Les mécanismes physiopathologiques de telles associations, si elles étaient confirmées, restent donc à préciser.

Ces données épidémiologiques soulignent la nécessité d'un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer. Ce dépistage permettra notamment la prescription encadrée d'un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique à un patient potentiellement immunodéprimé [12].

Recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers

Toute PVVIH atteinte d'un cancer doit bénéficier des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers. Ces recommandations s'articulent autour de trois volets :

- le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité;
- la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP);
- la prise en charge de la douleur.

Le dispositif d'annonce

Comme défini dans le plan Cancer, toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire [13].

Ce dispositif d'annonce est organisé en quatre temps :

- un temps médical qui correspond à l'annonce du diagnostic de cancer et de la proposition de la stratégie thérapeutique établie après discussion au cours de la RCP. Cette stratégie thérapeutique exposée par le médecin, expliquée de manière claire et intelligible, sera aussi remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS);
- un temps d'accompagnement soignant, accessible aussi pour les proches, et qui est le temps le cas échéant d'orientation vers des associations de patients agréées. Ce temps est très important car il offre au patient le temps nécessaire pour parler de lui et de ses proches;
- un temps consacré à l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support;
- un temps d'articulation avec la médecine de ville.

L'élaboration d'un parcours de soin apparaît ainsi essentielle à cette phase aiguë de la maladie impliquant plusieurs équipes soignantes. Il permettra de limiter les risques d'interruption de suivi de l'infection par le VIH.

La réunion de concertation pluridisciplinaire cancer/VIH : une organisation particulière

Comme évoqué au cours du dispositif d'annonce, dans le souci constant d'optimisation de la prise en charge de PVVIH atteinte de cancer, le dossier médical doit être présenté en RCP afin de définir un PPS qui intégrera les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités.

Le cadre réglementaire des RCP en cancérologie, notamment sa composition et son fonctionnement, est bien défini [14, 15]. Dans le cadre de la prise en charge d'une affection maligne chez une PVVIH, l'objectif d'une RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et identique à celle proposée en population générale (comorbidités/immunodépression prises en compte). La RCP doit permettre par ailleurs de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique (adaptation du traitement antirétroviral, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation d'une hépatopathie, insuffisance rénale...).

La RCP nationale Cancer-VIH en cours de mise en place et soutenue par l'Institut national du cancer (INCa) va permettre de répondre à cette spécificité de soins, associant à l'équipe d'oncologues, un panel de médecins référents de l'infection par le VIH, de pharmacologues et de virologues. À ce jour, les modalités de fonctionnement de cette RCP ne peuvent être détaillées.

Les RCP de recours Cancer-Sida développées dans certaines régions pourront s'appuyer sur cette RCP nationale et participeront au recueil épidémiologique des cancers chez les PVVIH.

La prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur doit être adaptée au profil de chaque patient et notamment à son exposition antérieure ou actuelle à des opiacés ou des produits de substitution et tenir compte des interactions entre antalgiques et antirétroviraux (cf. paragraphe « Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques ; Gestion des traitements d'appoint et de confort »).

Prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer

Bilan au diagnostic de cancer chez une PVVIH : une spécificité

Au bilan carcinologique initial qui doit être identique à celui pratiqué en population générale, vient s'ajouter un bilan de l'infection par le VIH, réalisé en concertation entre l'oncologue et le médecin spécialiste du VIH (cf. tableau 1). Pour les cas où le cancer est l'événement inaugural de la séropositivité VIH, le bilan initial de séropositivité tel que décrit dans le chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH, prévention et gestion des comorbidités » devra être réalisé.

Tableau 1. Bilan lors du diagnostic d'un cancer chez une PVVIH

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Antécédents d'évènements classant sida dont – Infections – Cancers	Le type de pathologies et dates de survenue Pour les cancers : – si chimiothérapie antérieure : molécules et doses totales administrées ; – si radiothérapie antérieure : dose totale reçue.
Nadir de CD4	À défaut, stade CDC 1, 2 ou 3
Antécédents de thrombopénie	Dernier taux de plaquettes

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Traitement antirétroviral en cours Historique thérapeutique Antécédents d'intolérance aux ARV Génotypages de résistance antérieurs	Charge virale VIH Nombre de CD4 (en valeur absolue et en %) Test de tropisme si prévision d'utilisation d'un antagoniste de CCR5 HLA B*5701 si non disponible
Co-infections : Hépatite B (Ag HBS+ ou Ac HBC isolé) Hépatite C	ADN VHB ARN VHC si sérologie VHC+ Dans les deux cas : évaluation du score de fibrose et du score de Child chez les patients cirrhotiques
Statut sérologique : Toxoplasmose	Sérologie toxoplasmose si précédent contrôle négatif
Cytomégalovirus (CMV)	PCR CMV si sérologie CMV+
Recherche de comorbidités : Bilan cardiovasculaire	ECG, échocardiographie ou FEVG +/- recherche d'atteinte coronarienne
Fonction rénale	Clairance de la créatinine Rapport protéinurie/créatininurie Phosphorémie, glycosurie (à jeun) si ténofovir
Diabète	Glycémie à jeun
Neuropathie périphérique	Exposition antérieure à la stavudine, didanosine, didéoxycytidine, zidovudine.

Les règles de base du traitement d'une affection maligne chez une PVVIH :

La charge virale VIH plasmatique doit être indétectable

Quelle que soit la tumeur traitée, la réplication virale doit être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Un traitement antirétroviral doit être initié chez les patients non traités et optimisé chez les patients sous ARV en fonction du traitement carcinologique et des effets secondaires attendus (*cf. infra*).

En cas de nécessité, l'optimisation du traitement antirétroviral devra prendre en compte :

- les interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie et les antirétroviraux (risque de surtoxicité ou de perte d'efficacité de l'antimitotique – *cf.* paragraphes «Aspects pharmacologiques»);
- le risque de surtoxicité :
 - hématologique (chimiothérapie avec anthracyclines et carboplatine),
 - neurologique (chimiothérapie avec des cytotoxiques neurotoxiques comme la vincristine),
 - rénale (chimiothérapie avec sels de platine, 5-fluoro uracile ou des drogues cytotoxiques à élimination majoritairement tubulaire : cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate);
- le profil de résistance du virus (analyse des mutations archivées);
- les antécédents éventuels d'intolérance aux antirétroviraux;
- le statut sérologique vis-à-vis du VHB (Ag HBS+, Ac HBC isolé).

Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure. Dans ces situations, l'ensemble des antirétroviraux doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps. Avec les INTI de 2^e génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir) qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

L'observance au traitement antirétroviral doit être accompagnée

La facilité de prise avec un recours si nécessaire aux formes sirop (*cf.* chapitre «Prise en charge des enfants et des adolescents») ou dispersibles, notamment pour les tumeurs de la tête et du cou empêchant une alimentation normale, sera privilégiée sous couvert d'un étroit monitoring thérapeutique. Aucune recommandation ne peut être émise à ce jour concernant la possibilité de piler les comprimés de molécules antirétrovirales non dispersibles; en l'absence d'alternative, cette attitude nécessitera un monitoring pharmacologique.

Les difficultés d'alimentation pour mucite ou vomissements susceptibles d'entraîner des arrêts répétés du traitement antirétroviral doivent être anticipées. Dans ces situations difficiles, la prescription d'INNTI, même si elle est possible du point de vue des interactions médicamenteuses, devra être alors reconsidérée en raison du risque d'émergence de mutations de résistance.

Si une suspension thérapeutique du traitement antirétroviral s'impose, les combinaisons thérapeutiques actuelles autorisent un arrêt simultané de toutes les molécules (*cf. supra* et chapitre «Traitement antirétroviral de l'adulte»).

Les interactions médicamenteuses entre traitement antiémétique et traitement antirétroviral devront par ailleurs être analysées lors de la RCP.

Les effets secondaires des anticancéreux prescrits doivent être analysés lors de la RCP et expliqués au patient comme par exemple, le spasme coronarien au 5FU, l'hypotension à l'étoposide, le choc au méthotrexate à fortes doses, la fièvre à la bléomycine, une coloration des urines en rouge sous anthracyclines.

Une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose doit être initiée indépendamment du taux de CD4. Le cancer et l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique exposent les PVVIH à un risque accru d'infection opportuniste qui doit être prévenu, et ce indépendamment des seuils de CD4 classiquement retenus. Cette attitude est également recommandée lors d'une corticothérapie au long cours (à partir d'une dose équivalente à 20 mg/j de prednisonne pendant 1 mois)

Chez les PVVIH, l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique doit être anticipé et conduire à l'instauration systématique d'une chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique.

- Cette prophylaxie sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg à raison d'1 cp par jour. En cas d'antécédent de toxoplasmose, la prophylaxie devra être réalisée par du triméthoprime-sulfaméthoxazole à 160/800 à raison d'1 cp/j.
- Cette prophylaxie doit être maintenue durant toute la durée du traitement antinéoplasique et interrompue après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 >200/mm³ et >15 % depuis au moins 6 mois.
- Chez les patients allergiques aux sulfamides, l'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/j (soit deux fois 5 ml) en une prise avec un repas riche en graisse sera préféré à l'association dapsone 50 mg/j + pyriméthamine (50 mg/semaine) et acide folinique (25 mg/semaine). Un déficit en G6PD devra être recherché avant la prescription de dapsone.
- En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, et pour éviter une majoration de la toxicité hématologique [16], il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole (aérosol de pentamidine vis à vis de la pneumosystose ou atovaquone si une prophylaxie mixte pneumosystose-toxoplasmose est souhaitée).

- Chez les patients avec une sérologie négative pour la toxoplasmose, les mesures hygiénodiététiques préventives seront rappelées afin d'éviter une primo-infection. La surveillance sérologique n'est pas recommandée en cours de chimiothérapie. Dans cette situation sérologique, la prévention de la pneumocystose peut être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les quatre semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation qui conditionnent son efficacité, à savoir : i) l'utilisation d'un nébuliseur ultrasonique ou d'un respigard, afin d'assurer une diffusion de la pentamidine jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires ; ii) le respect d'un intervalle maximal de quatre semaines entre deux séances ; iii) la réalisation d'une bouffée de bronchodilatateur bêta-2 mimétique avant la réalisation de l'aérosol afin de faciliter la diffusion du produit ; iv) la durée minimale de 30 minutes avec changement de position pour ventiler l'ensemble des plagues pulmonaires (position dorsale puis décubitus latéral droit puis gauche) ainsi que le respect des contre-indications : patient asthmatique, épisode infectieux pulmonaire intercurrent, tuberculose pulmonaire bacillifère. Le recours à cette méthode a pour avantage de limiter les effets toxiques des autres prophylaxies.

Un contrôle systématique de la PCR CMV doit être réalisé avant la première cure de chimiothérapie en cas de sérologie CMV positive.

En cas de positivité définie par une PCR CMV >1 000 copies/mL, un contrôle systématique du fond d'œil sera réalisé et en l'absence de rétinite, une prophylaxie par valganciclovir à 900 mg/j sera réalisée jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie. La toxicité hématopoïétique de cette prophylaxie pourra nécessiter le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique (*cf. infra*). La PCR CMV sera contrôlée une fois par mois pendant toute la durée du traitement carcinologique.

Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cyto-péniante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV sera réalisée par valaciclovir (500 mg deux fois/j). Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement pré-emptif anti-CMV par valganciclovir.

Les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+) ou porteur d'un anticorps Hbc isolé doivent maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis de l'hépatite B.

Les patients ayant une hépatite B chronique (Ag HBs+) doivent maintenir un traitement actif sur le VHB pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie et notamment en cas de traitement par rituximab [17, 18].

Ce risque de réactivation concerne également les patients porteurs d'un anticorps Hbc isolé avec ADN VHB négatif (odds ratio 5,73, 95 % CI 2,01-16,33) [17]. Une prophylaxie est proposée systématiquement par certains [17] alors que d'autres préconisent un suivi mensuel de l'ADN VHB pendant la période de traitement et durant les 12 mois qui suivent la dernière cure [19]. Ces deux attitudes restent à ce jour débattues.

Dans le contexte d'une co-infection VIH/VHB (Ag HBs+), la combinaison antirétrovirale devra au minimum comprendre du ténofovir. En cas de contre-indication du ténofovir (notamment en cas de chimiothérapie avec sels de platine ou methotrexate et/ou d'insuffisance rénale), un traitement par entécavir sera alors initié en association au traitement ARV (*cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »*). Cette décision devra prendre en compte le risque de mutation YMDD (identifiée ou non) chez des patients préexposés à la lamivudine, qui diminue l'efficacité de l'entécavir. Chez ces patients, une surveillance mensuelle de l'ADN VHB paraît souhaitable.

Chez les patients avec un Ac Hbc isolé traités par rituximab, un traitement antirétroviral actif sur l'hépatite B sera maintenu ou instauré. Chez les patients ne pouvant pas recevoir un traitement par ténofovir, une surveillance mensuelle des transaminases +/- de l'ADN VHB est recommandée pendant la période de traitement par rituximab. Cette surveillance sera maintenue durant les 12 mois qui suivront la dernière cure, comme proposé en population générale [19].

Les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés selon leurs indications usuelles.

En population générale, la prévention primaire d'une leuconéutropénie par G-CSF est définie selon le risque de développer une neutropénie fébrile. Elle n'est pas indiquée si le risque est <10 % [20]. Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH [21].

L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice risque en particulier de thrombose (interruption si hémoglobine > 12 g/dl).

Le parcours de soin d'une PVVIH atteinte d'un cancer

Durant le traitement carcinologique

La périodicité du suivi de l'infection par le VIH sera rapprochée avec une surveillance des fonctions hépatique et rénale. Le contrôle de la charge virale VIH plasmatique devra être mensuel, de même que la surveillance de la virémie CMV chez les sujets ayant une sérologie CMV positive, et des transaminases et +/- la virémie VHB chez les sujets co-infectés VIH/VHB (Ag HBS+ ou Ac HBC isolé, cf. *supra*).

Après le traitement carcinologique

Le parcours de soins de l'après cancer doit associer les partenaires référents qui ont participé à la prise en charge du cancer et de l'infection par le VIH ainsi que le médecin traitant. Un programme personnalisé de suivi doit être délivré au patient et on soulignera auprès du patient l'importance de ce suivi conjoint.

Une surveillance à moyen et long terme des éventuelles complications ou séquelles (cardiaques, neurologiques, rénales) liées à la chimiothérapie devra être mise en œuvre ainsi que leur traitement si nécessaire.

Une réévaluation du traitement antirétroviral devra être réalisée au décours de la chimiothérapie, pour le simplifier ou l'adapter aux complications, séquelles ou comorbidités acquises. Cette modification du traitement antirétroviral devra tenir compte du statut sérologique du patient vis-à-vis du VHB.

Le traitement préventif des infections opportunistes doit être adapté ou interrompu en fonction de la situation clinique et de l'évolution du profil immunitaire.

Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques

Ces aspects pharmacologiques concernent non seulement les traitements à visée anti-neoplasique mais aussi les traitements de confort, ainsi que les prophylaxies. Les interactions peuvent être d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux cytostatiques et/ou aux antirétroviraux par interaction médicamenteuse qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité antirétrovirale optimale. Si pour les ARV le monitoring pharmacologique est réalisé en pratique routinière, il n'en est pas de même pour les anticancéreux. La place du monitoring pharmacologique devra ainsi être définie au cas par cas lors des RCP.

Antirétroviraux et chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à différentes classes de molécules. L'impact des interactions potentielles avec les ARV concerne aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques (cf. annexe « Interactions médicamenteuses » à la fin de l'ouvrage). Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux en fonction des molécules. Seuls les anticorps monoclonaux ne présentent aucun risque d'interaction pharmacocinétique avec les antirétroviraux car ils ne sont pas métabolisés.

Compte tenu d'un potentiel d'interaction limité et d'un profil de tolérance favorable, le raltégravir (glucuroconjugué et non métabolisé par un CYP), le maraviroc (bien que métabolisé par le CYP3A4 il n'est ni inducteur, ni inhibiteur des CYP), le dolutégravir, la rilpivirine, l'enfuvirtide (T20) sont à privilégier chaque fois que possible.

En effet, l'inhibition des cytochromes P450 3A4 par les IP, notamment le ritonavir et le cobicistat avec quelques nuances (spécificité pour le CYP3A4 mais également inhibiteur du CYP 2D6 et de la Pgp) peut conduire à un surdosage de l'antimitotique et, par conséquent, à une augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'un seul iso-enzyme des CYP3A est impliqué dans l'élimination de l'agent cytotoxique (exemple du docetaxel ou des alcaloïdes de la pervenche).

À l'inverse, l'effet inducteur des INNTI (y compris l'étravirine) et de certains IP tels que ritonavir, tipranavir, darunavir et amprenavir (fosamprenavir) sur des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et conduire à un traitement antitumoral sous optimal.

Concernant les INTI, il existe un risque de surtoxicité du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux. Ainsi, l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive; la potentialisation des toxicités classiques des INTI (neurologique, hématologique et digestive) est aussi à redouter en association avec les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes...).

Enfin, si certains anticancéreux (méthotrexate, 5 fluoro-uracile, dérivés des sels de platine, anticorps monoclonaux) présentent très peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les ARV, la vigilance reste néanmoins de rigueur au plan pharmacodynamique car la potentialisation d'effets secondaires par addition de toxicités est obligatoirement à prendre en compte (toxicité rénale de l'association du ténofovir avec le méthotrexate ou les sels de platine notamment).

Antirétroviraux et radiothérapie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une potentialisation des radiations ionisantes par les IP qui exposerait les patients à une majoration des radiodermites ou des mucites postradique [22-25]. Le traitement antirétroviral doit être maintenu lors d'une radiothérapie et ne doit pas être modifié.

Gestion des traitements d'appoint et de confort

Les traitements anti-infectieux

Certains agents anti-infectieux substrats des CYP, et/ou inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides...) ou inducteurs (rifampicine...) du métabolisme exposent à un risque élevé d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à des anticancéreux métabolisés par les CYP3A4 [16]. Ces interactions potentielles devront être analysées en RCP.

Les traitements de la douleur

La prescription des traitements à visée antalgique doit prendre en compte les interactions potentielles avec certaines classes d'antirétroviraux. Seuls le paracétamol (pour les douleurs nociceptives), la prégabaline et la gabapentine (pour les douleurs neuropathiques) ne posent pas de problèmes d'interactions.

Ainsi, l'association de tramadol avec les IP ou l'EFV doit se faire avec précaution. Il en est de même pour l'amitryptiline (douleurs neuropathiques) qui interagit avec les IP et pour l'imipramine qui interagit aussi avec les INNTI. Les opioïdes (douleurs nociceptives) interagissent avec les IP et INNTI sauf la rilpivirine. En l'absence d'alternative possible, l'utilisation de ces molécules nécessite un suivi pharmacologique.

Par ailleurs, le traitement antalgique sera également adapté (choix de la molécule, posologie) à la consommation éventuelle d'opiacés ou de produits de substitution qui devra être quantifiée.

Enfin, certaines de ces thérapeutiques nécessitent également des adaptations de posologie en fonction de la clairance à la créatinine, comme la gabapentine et la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit rester prudente chez les patients avec une clairance à la créatinine diminuée.

Les antiémétiques

– *Chez les patients traités par IP ou INNTI :*

Le métoclopramide et la dompéridone peuvent être prescrits.

L'utilisation de la prochlorpérazine expose à un risque d'interaction chez les patients sous IP et nécessite une surveillance médicale (risque de majoration des effets sédatifs de la prochlorpérazine).

Parmi les antagonistes de 5HT₃, l'ondansetron est métabolisé par les CYP 1A2, 3A4, et CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP3A4 (IP) sont donc théoriquement susceptibles d'augmenter les concentrations d'ondansetron, mais de façon limitée puisque l'ondansetron peut être métabolisé par d'autres voies. Aucun ajustement posologique n'est *a priori* nécessaire.

Le granisetron est lui métabolisé principalement par le CYP3A4 et pourrait de ce fait être plus à risque d'interaction que l'ondansetron qui doit donc être privilégié.

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré, et un inducteur du CYP 3A4. Il est également inducteur du CYP2C9. Les concentrations d'aprépitant risquent donc d'être majorées en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4 (IP), et diminuées par un inducteur (efavirenz, nevirapine). En l'absence de données avec les ARV, son utilisation doit être prudente. Par ailleurs, les posologies de corticostéroïdes (dexaméthasone...) doivent être réduites de 50 % en cas de co-administration, notamment par voie orale, avec l'aprépitant.

– *Chez les patients sous maraviroc ou raltegravir :*

Tous les antiémétiques peuvent théoriquement être prescrits.

Corticothérapie, ritonavir, cobicistat

Certains corticoïdes (prednisolone, budesonide, fluticasone, triamcinolone) administrés par voie inhalée, en infiltration ou per os exposent les patients traités par ritonavir à des syndromes de Cushing ou à une insuffisance surrénalienne à l'arrêt [26, 27]. Une réduction de dose sous surveillance ou un changement vers un glucocorticoïde non métabolisé par les CYP3A4 (beclométhasone) peuvent être proposés dans ces situations.

Parmi les corticoïdes inhalés, seule la béclométhasone ne présente pas de risque d'interaction.

Compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques, des interactions similaires sont attendues avec le cobicistat.

Levothyroxine, IP et INNTI

Par leur effet inducteur potentiel sur certaines enzymes hépatiques comme les UGT, les IP et notamment ritonavir, lopinavir et tipranavir comme les INNTI accélèrent le catabolisme de la lévothyroxine au niveau hépatique [28, 29]. Cette interaction expose à une hypothyroïdie majeure malgré l'augmentation des doses de l'opothérapie substitutive. Cette interaction doit être anticipée et conduire à une modification du traitement antirétroviral notamment avant une thyroïdectomie.

Bien que peu impliqué à ce jour dans des interactions significatives, le raltegravir et le dolutégravir sont des alternatives à utiliser avec prudence car il existe un risque théorique de surdosage pour chacune des molécules, dans la mesure où anti-intégrase et levothyroxine utilisent la même voie métabolique. À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant des interactions entre le maraviroc ou l'enfuvirtide et la levothyroxine.

Dépistage et prise en charge des affections malignes chez le patient infecté par le VIH

Les patients infectés par le VIH doivent bénéficier également des programmes de dépistage, de prévention, basés sur les recommandations de la population générale. Des référentiels spécifiques pour le dépistage et la prise en charge du cancer chez les PVVIH s'avèrent nécessaires, en particulier pour les cancers à risque particulièrement élevé par rapport à la population générale (cancer anal, maladie de Hodgkin, cancer du poumon, carcinome hépatocellulaire) [1].

Des études spécifiques soutenues par l'ANRS sont actuellement en cours (ANRS-EP48-HIV-CHEST, ANRS-C017-VIHGY, ANRS-ICUBE – sous-étude HPV– ANRS-C017-VIHGY) dont les conclusions pourraient modifier les conduites de dépistage actuellement appliquées à la population générale pour les PVVIH.

Seules les procédures de dépistage et/ou de prise en charge concernant les lymphomes, le cancer du col utérin, le cancer anal, le cancer du poumon et les cancers cutanés sont détaillés dans ce sous-chapitre. Le dépistage et la prise en charge du carcinome hépatocellulaire sont traités dans le chapitre «Co-infections par les virus des hépatites». Les modalités du dépistage du carcinome hépatocellulaire sont cependant rappelées dans les points forts et recommandations.

Les lymphomes

Les lymphomes restent une complication majeure de l'infection par le VIH et la deuxième cause de mortalité par cancer dans cette population tout au moins dans les pays occidentaux. Il s'agit de lymphomes non hodgkiniens (60 %) avec 30 % de lymphomes B à grandes cellules, 15 % de lymphomes de Burkitt et 10 % d'autres lymphomes systémiques comme les lymphomes plasmablastiques ou les lymphomes des séreuses. Les lymphomes primitifs cérébraux ne représentent à l'heure actuelle que moins de 5 % des lymphomes non hodgkiniens. Dans 40 % des cas il s'agit d'un lymphome de Hodgkin (ANRS CO16 LYM-PHOVIR). La prise en charge des lymphomes doit être réalisée dans des centres spécialisés d'onco-hématologie ou dans des services ayant une forte expérience des pathologies considérées et après discussion en RCP d'oncohématologie. Le principe général est de proposer le traitement optimal pour le type de lymphome donné et de considérer l'infection VIH comme une comorbidité. Ceci peut conduire à des aménagements thérapeutiques qui doivent rester l'exception.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une amélioration significative de la survie des patients traités pour un lymphome [30]. Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser si nécessaire. Cependant, une proportion relativement importante, de l'ordre de 30 %, des lymphomes survient chez des patients à charge virale VIH plasmatique indétectable [31].

Aucune procédure de dépistage n'est à ce jour recommandée chez les PVVIH contrairement aux patients transplantés rénaux [32].

Lymphomes non hodgkiniens systémiques

L'incidence en France a diminué en 2011 à 1,2 /1 000 Pa (IC95 % : 0,9-1,6) contre 6,2/1 000 Pa (IC95 % : 5,4-7) en 1996 [33]. Les caractéristiques immunovirologiques des patients sont très variables avec une médiane de CD4 à environ 250 /mm³.

Pour les LMNH agressifs, le score IPI (index pronostic international) adapté à l'âge est quantifié de 0 à 3 avec 1 point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale ; Karnofsky <60 % (ou ECOG 2 à 4) ; stade d'Ann Arbor III ou IV.

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels l'ACVBP, l'EPOCH, ou M-BACOD proposés dans les LNH les plus agressifs (avec score IPI > 1). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours), démontrée chez les patients non infectés par le VIH, est probable mais reste à valider chez les PVVIH.

L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085, non comparatif, a montré des résultats encourageants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 > 200 /mm³ et un score IPI < 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes CD4 /mm³. Le risque de réactivation d'une hépatite B après rituximab impose un traitement antiviral efficace sur le VHB chez les patients à risque (*cf. supra*).

À ce jour, devant un lymphome diffus à grandes cellules B, on peut recommander la stratégie suivante :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 /mm³ et un score IPI = 0 ou 1 : six (IPI=0) à huit (IPI=1) cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 /mm³ et un score IPI > 1 :
 - soit huit R-CHOP ou 4 ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible et en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH) suivis d'une consolidation,
 - soit chimiothérapie suivie d'intensification et d'autogreffe de moelle osseuse après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50 /mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général ;
- une prophylaxie méningée sera réalisée (4 PL) en cas de score IPI ≥ 1 quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

L'existence d'une atteinte neurologique ou testiculaire doit faire discuter l'adjonction du méthotrexate à forte dose.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme chez les patients non VIH. Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe. La survie globale à 2 ans est de l'ordre de 75 % et il est possible d'évaluer le taux de survie en rémission complète à environ 50 % à 5 ans.

Lymphomes de Hodgkin

L'incidence des lymphomes hodgkiniens est évaluée à 0,8 / 1 000 Pa avec une parfaite stabilité de ce risque sur les 20 dernières années [33]. Les caractéristiques immunovirologiques des patients suggèrent un pic d'incidence pour les patients avec des CD4 autour de 200 /mm³ et une charge virale VIH contrôlée.

Au cours des lymphomes de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire associées à l'EBV sont observées beaucoup plus fréquemment que dans la population générale, avec une présentation souvent plus péjorative. Il s'agit le plus souvent de formes disséminées avec une atteinte médullaire et/ou hépatosplénique correspondants à un stade IV chez plus de 60 % des patients.

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 avec ou sans radiothérapie suivant le stade [34]. Des polychimiothérapies plus agressives (BEACOPP) sont possibles pour les formes les plus graves ou en cas de réponse insuffisante. Leur toxicité est un obstacle important à leur utilisation chez les patients infectés par le VIH.

En dépit de l'agressivité de la maladie chez le patient infecté par le VIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales [35]. La survie globale à 2 ans est en règle supérieure à 95 %. Toutefois, les rechutes, même tardives, ne sont pas exceptionnelles et peuvent être traitées par intensification et autogreffe de moelle osseuse.

Lymphome cérébral primitif

L'incidence des lymphomes primitifs cérébraux a considérablement diminué dans la fin des années 1990 pour se stabiliser autour de 0,1 / 1 000 Pa depuis 10 ans [33]. Il faut distinguer deux formes pour lesquelles physiopathologie et traitement sont intimement liés :

- pour les patients présentant un déficit immunitaire profond et un lymphome associé à l'EBV, la reconstitution immunitaire joue un rôle primordial et peut même être suffisante pour obtenir une rémission. Il convient alors de proposer un traitement court pour contrôler le lymphome en même temps que l'introduction ou l'optimisation du traitement antirétroviral. Deux à quatre cycles associant corticoïdes à forte dose et Methotrexate ou Aracytine, peuvent suffire avant de laisser la reconstitution immunitaire obtenir la rémission ;
- pour les rares patients pour qui le lymphome survient alors que l'infection VIH est contrôlée et le taux de lymphocytes CD4 > 100 /mm³, six cycles de chimiothérapie associant Methotrexate et Aracytine peuvent être nécessaires.

La radiothérapie cérébrale, assez mal tolérée dans ce contexte, n'est désormais réservée qu'aux lymphomes en échappement.

Les lymphomes de Burkitt

Ils représentent environ 15 % des lymphomes non hodgkiniens et surviennent le plus souvent chez des patients peu immunodéprimés (médiane de CD4 supérieure à 250 /mm³). Le diagnostic différentiel avec un lymphome B diffus à grandes cellules peut être difficile et nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique. Cette distinction a une réelle importance thérapeutique. Ces lymphomes justifient une prise en charge immédiate en oncohématologie. L'urgence et l'intensité du traitement sont des éléments cruciaux du succès. Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (COPADM ou CODOX-M/IVAC). Une prophylaxie méningée intrathécale et systémique est recommandée. La prévention du syndrome de lyse puis le respect de la dose-intensité initiale sont indispensables pour espérer obtenir une rémission complète.

Les lymphomes plasmablastiques

Ils représentent 5 à 10 % des lymphomes non hodgkiniens. Il s'agit de lymphomes diffus à grandes cellules à différenciation immunoblastique et/ou plasmocytaire avec expression du CD138 et faible expression de CD20, principalement décrits chez des patients très immunodéprimés. Ces proliférations lymphoïdes sont le plus souvent associées à l'EBV et intéressent principalement la muqueuse digestive. Certains lymphomes en différenciation plasmocytaire sont associés au virus KSHV/HHV-8 et peuvent compliquer une maladie de Castleman. Les chimiothérapies sont de type CHOP parfois en association avec du Methotrexate ou de l'Aracytine.

Les lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)

Ces lymphomes restent rares et correspondent à des proliférations lymphoïdes B très proches des lymphomes immunoblastiques ou plasmablastiques, avec la particularité d'une double infection par EBV et HHV-8 des cellules tumorales [36]. Ils se manifestent par un épanchement pleural, péricardique ou une ascite contenant des cellules de très grande taille au phénotype particulier, le plus souvent non-B, non-T, activées. Le traitement associe polychimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants.

La maladie de Kaposi

L'évolution à la baisse de l'incidence annuelle de la maladie de Kaposi (MK) en France se poursuit avec, pour l'année 2011, une incidence de 1,1 (IC95 % : 0,7-1,4) pour 1 000 Pa [33]. Entre 2003 et 2011, la MK représentait 38 % des cas de Sida inaugural [37]. Mais des cas de MK de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé [2, 38].

Un examen attentif de la peau et des muqueuses reste donc toujours nécessaire et représente le mode de dépistage de cette affection.

Inversement, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'accompagner de la survenue d'une MK. Des travaux récents ont ainsi montré l'impact du nombre de CD4 à 6 mois après l'introduction d'un traitement antirétroviral, ainsi que celui du gain de CD4 dans les 3 premiers mois particulièrement chez les patients avec un nombre de CD4 bas à l'initiation [39, 40].

Prise en charge thérapeutique

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la MK avec à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des patients. L'effet antitumoral, antiangiogénique et anti-HHV8 de certains inhibiteurs de protéase observé *in vitro* n'ayant pas été confirmé en clinique, on ne peut en l'état actuel recommander le recours à un régime thérapeutique à base d'inhibiteur de protéase [41, 42]. Cette réponse au ART peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire (*cf.* chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »), peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les 3 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral afin de proposer un traitement spécifique si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes, et tout particulièrement en cas d'atteintes viscérales.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un oncodermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine ou bléomycine) ou acide rétinoïque gel topique ou radiothérapie. Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par doxorubicine ou daunorubicine liposomale peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de l'IRIS (*cf. infra*).

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier, après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel ou docetaxel, qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

En ce qui concerne les thérapies ciblées, notamment celles ayant une action sur l'angiogénèse, le Bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, a été évalué à la dose de 15 mg/kg dans le cadre d'un essai de phase II portant sur 17 patients dont 13 avaient une MK étendue [43]. Sur les 16 patients analysables, le taux de réponse (réponse complète + partielle) était de 31 % (IC95 % CI : 11 % à 58,7 %). Un essai de phase II de l'ANRS (ANRS 154-LENAKAP) évaluant l'efficacité du lenalidomide chez des patients dont la MK progresse sous antirétroviraux et antracyclines est en cours.

Le cancer du col utérin

L'incidence du cancer du col reste élevée chez les femmes infectées par le VIH. En France, l'incidence du cancer du col est passée de 33,7 pour 100 000 femmes-années (IC95 % : 14,6- 52,7) en 1996 à 21,5 pour 100 000 femmes-années (IC95 % : 6,6- 36,5) en 2011 alors que parallèlement l'âge médian des femmes suivies dans la base hospitalière française a augmenté [33]. Aux USA, le taux d'incidence standardisé du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH est de 2,9 (IC95 % : 1,9-4,2), significativement supérieur par rapport aux femmes non infectées par le VIH. L'incidence est cependant similaire chez

les femmes infectées par le VIH régulièrement dépistées par frottis et traitées en cas de lésions précancéreuses et chez les femmes non infectées par le VIH, ce qui est en faveur d'un impact positif du dépistage sur la survenue du cancer du col : 21,4 pour 100 000 femmes-année (IC95 % : 4,4- 62,4) *versus* 0 (IC95 % : 0-88,4), respectivement ($p=0,56$) [44]. En revanche, l'effet du traitement antiviral sur l'incidence de ce cancer reste discuté [45]. En effet, la stabilité du taux de cancers du col aux USA entre les années 1992 et 2003 suggère un faible effet du traitement antiviral, alors qu'à l'opposé, les données françaises montrent un risque de cancer deux fois plus faible chez les femmes sous traitement depuis plus de 6 mois [6]. Ce cancer, qui survient chez des femmes jeunes (39 ans dans l'étude FHDH) est souvent diagnostiqué à un stade avancé. La réponse au traitement serait plus favorable chez les femmes peu immunodéprimées.

Dépistage du cancer du col

Le frottis cervical étant un bon outil de dépistage chez les femmes infectées par le VIH, il n'y a pas lieu d'y associer une colposcopie systématique sauf en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 $<200/mm^3$).

En France, la recherche des HPV à potentiel oncogène n'est recommandée qu'en cas d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) au frottis et ceci même chez les femmes immunodéprimées. Ce test pourrait être moins spécifique dans ce contexte d'infection plus fréquente à HPV.

Recommandations pour le dépistage du cancer du col

Il reste recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :

- un dépistage par frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité puis de façon annuelle en l'absence de lésion cervicale et si le nombre de CD4 est $> 200/mm^3$;
- un frottis bisannuel avec colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 $<200/mm^3$);
- un frottis «ASC-US» doit conduire à la recherche d'HPV et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie;
- tout frottis anormal (LSIL ou HSIL) nécessite un contrôle par colposcopie.

Des données récentes plaident en faveur de nouvelles modalités de dépistage du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH. Une étude montre en effet que le risque de lésions précancéreuses à 5 ans est similaire chez les femmes à frottis normal et non infectées par les HPV oncogènes, qu'elles soient ou non infectées par le VIH [46]. La périodicité des frottis chez les femmes infectées par le VIH sans antécédent de lésion du col pourrait par ailleurs être espacée après 3 frottis normaux, car leur risque de développer une lésion précancéreuse ou un cancer serait minime [47]. Ces données restent cependant à confirmer.

Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

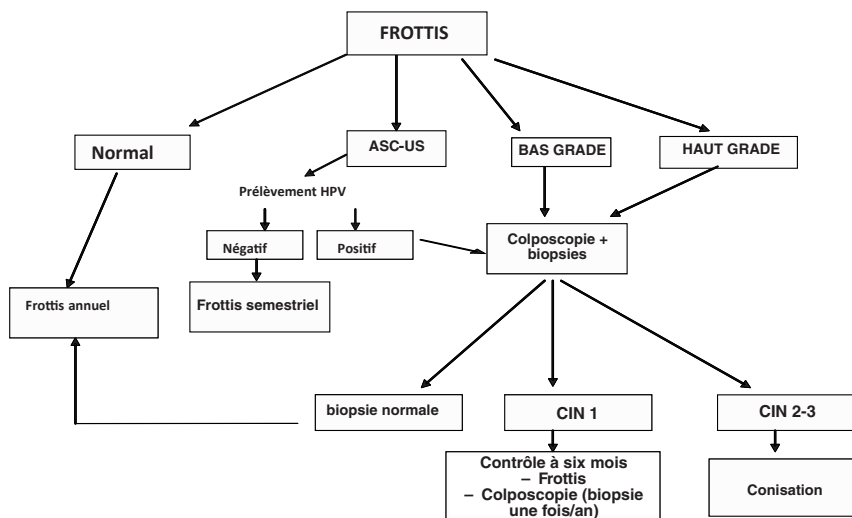
Une colposcopie doit être systématiquement réalisée en cas de lésion de bas grade (LSIL), ou de lésion de haut grade (HSIL) sur le frottis (*cf.* figure). Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical est recommandée. Si la recherche est négative, la colposcopie peut être évitée et on proposera un nouveau frottis 6 mois après. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de développement d'une lésion est alors deux fois plus élevé.

La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le tractus génital à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

Devant une lésion du col utérin confirmée histologiquement, le grade de la lésion définit l'attitude thérapeutique :

- lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN 1) : surveillance à type de frottis et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la colposcopie qui impose une biopsie immédiate) ;
- lésions histologiques malpighiennes de haut grade (CIN 2 et 3) : les lésions CIN 2 et 3 doivent être traitées. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri) sont possibles mais la vaporisation-laser est contre-indiquée.

Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives



Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (> 50 %). Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois (frottis cervical plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 mois. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récurrence après conisation. Après hystérectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin

En cas de carcinome malpighien micro-invasif du col, dont l'invasion est < 3 mm et sans embol lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est suffisante. En présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes.

Vaccination anti-HPV

La place de la vaccination anti-HPV dans la prévention du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH n'est pas clairement définie car les données d'efficacité restent à ce jour insuffisantes (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »). Chez les adolescentes infectées par le VIH, cette vaccination peut être proposée

dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans).

Le cancer de l'an

Le cancer de l'an est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque, les seuls génotypes 16 et 18 sont retrouvés dans respectivement 87 % et 6 % des cancers anaux HPV positifs. Tous les patients infectés par le VIH, y compris les femmes, ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal, évalué à 29 fois celui de la population générale [48]. Le sous-groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins (HSH) avec une incidence de 75 à 137/100 000 personnes-années, soit 30 à 100 fois celle de la population générale. Chez les femmes chez qui un diagnostic de sida a été porté, le risque de cancer anal invasif dans les 60 mois qui suivent la survenue de l'événement classant est près de trois fois plus élevé que celui de cancer du col de l'utérus (14,5 % et 5,6 %, respectivement) [49].

En France, parmi les cancers non classant sida, le cancer anal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes (9 % des cancers non classant) et le septième chez les femmes (4 % des cancers non classant) [2]. La mise à disposition des trithérapies en 1996 n'a eu aucun impact sur la prévalence du cancer anal qui augmente avec l'allongement de l'espérance de vie des patients comme le montre l'étude sur la cohorte hospitalière française [50]. Ainsi cette augmentation du risque de cancer de l'an après l'introduction des HAART (OR = 2,5 ; 95 % IC : 1,28-4,98) reste stable dans le temps avec un surrisque de 109,8 (95 % IC : 84,6-140,3), 49,2 (95 % IC : 33,2-70,3) et 13,1 (95 % IC : 6,8-22,8) respectivement chez les HSH, les hétérosexuels masculins et les femmes, pour la dernière période étudiée (2005-2008), indépendamment du taux de CD4.

Les lésions anales intra-épithéliales précancéreuses

En cas d'infection anale par des HPV à haut risque, des lésions anales intra-épithéliales (AIN) de bas grade et de haut grade peuvent se développer.

L'incidence de ces lésions AIN (tous grades confondus), évaluée par frottis anal et confirmée par des biopsies dirigées sous anoscopie de haute résolution (AHR), est évaluée entre 41 et 97 % chez les HSH infectés par le VIH, 34 % chez les hommes hétérosexuels infectés par le VIH, contre 14 à 28 % chez les HSH non infectés par le VIH.

L'histoire naturelle de ces lésions n'est pas parfaitement connue mais les taux de progression d'une lésion de bas grade (AIN1) vers une lésion de haut grade (AIN2/3) seraient dépendants de l'âge, du nadir des CD4, du stade Sida, de la durée de la thérapie antirétrovirale et de la présence d'un génotype à haut risque (HPV-16 et/ou 18) [51]. Dans une cohorte prospective multicentrique allemande de 446 homosexuels masculins infectés par le VIH suivis pendant 5 ans, 156 patients ont eu un AIN de haut grade au cours du suivi. Onze cancers de l'an ont été diagnostiqués, 6 à l'entrée dans l'étude et 5 chez des patients ayant refusé le traitement de leur lésion d'AIN de haut grade et apparus dans un délai moyen de 8,6 mois [52]. Un taux théorique de progression des AIN de haut grade vers le cancer chez les homosexuels masculins séropositifs a été calculé dans une méta-analyse récente : il est de 1/633 par an et de 1/377 depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales [53].

Pour les lésions de haut grade, la prévalence après un suivi de 3 à 4 ans est voisine de 50 % chez les PVVIH-HSH [51, 54] et les taux annuels d'incidence estimés dans le cadre d'une méta-analyse sont de 8,5 à 15,4 % [53]. Chez les femmes infectées par le VIH, la prévalence de lésion anale est d'environ 40 % dont 6 à 18 % de lésions de haut grade [55].

Dépistage du cancer de l'an

Les recommandations de dépistage ne font actuellement l'objet d'aucun consensus international. En 2012, une campagne d'information sur la nécessité d'un dépistage du cancer anal chez les PVVIH a été réalisée par l'INCa en direction des médecins (gastro-entérologues et proctologues) et des PVVIH (HSH, tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et les femmes avec dysplasie ou cancer du col de l'utérus) (www.e-cancer.fr).

Des stratégies de dépistage des lésions anales intra-épithéliales précancéreuses associant une étude cytologique d'un frottis anal annuel suivie d'AHR en cas d'anomalie (HSIL, LSIL et ASCUS) ont été proposées [54]. Cependant, le manque de sensibilité de la cytologie anale pour détecter des AIN (69 à 93 % chez les HSH infectés par le VIH) et surtout de spécificité (32 à 64 %) impose un fort recours à l'AHR et cette technique reste à ce jour insuffisamment développée en France. Dans les villes où une telle stratégie de dépistage a été adoptée, l'incidence des AIN de haut grade a augmenté sans, pour l'instant, modifier le nombre de cancer épidermoïde du canal anal [56].

Dans l'analyse préliminaire de l'étude ICube réalisée au sein de la cohorte VIHGY-ANRS-CO17, 8,7 % des femmes avaient une lésion de haut grade et une (0,6 %) un cancer. Sur les 312 femmes ayant eu lors de la même visite, un prélèvement anal et vaginal, le taux de portage d'HPV haut risque était de 48 % au niveau du canal anal et de 26 % au niveau du col. Dans cette étude, le dépistage concernait toutes les femmes incluses dans la cohorte indépendamment d'antécédents de condylobomes ou de pathologie cervicale et associait frottis anal et AHR.

Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus

Compte tenu de ces données épidémiologiques récentes concernant notamment la prévalence et l'incidence des lésions de haut grade aussi bien chez les hommes que les femmes, le groupe d'experts recommande :

- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des antécédents de condylobomes et les femmes ayant présenté une dysplasie ou un cancer du col utérin (AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique associant un examen de la marge anale, un toucher rectal et une anoscopie à l'œil nu qui permettra de faire le diagnostic de cancer de l'anus ou de lésion(s) précancéreuse(s) macroscopique(s). En cas d'anomalie sur le bilan initial, la périodicité du dépistage doit être effectuée sur un rythme au minimum annuel. En l'absence d'anomalie, il appartiendra au gastro-entérologue/proctologue de définir la périodicité du suivi de chaque patient. Le médecin référent VIH devra veiller à la réalisation de ce dépistage ;
- l'extension de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifierait au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies ;
- concernant le dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR, les données sont à l'heure actuelle insuffisantes pour recommander un algorithme décisionnel. L'accès à l'AHR reste encore difficile en France, car il nécessite un équipement en colposcope et un apprentissage rigoureux. Cependant, compte tenu des données d'incidence et de prévalence des lésions de haut grade chez les PVVIH, le groupe d'experts recommande le développement de ces techniques avec un rapprochement vers les services de gynécologie-obstétrique équipés en colposcope et la mise en place de formation à l'AHR avec parallèlement une évaluation de ces nouvelles stratégies. L'implication des COREVIH dans l'organisation de ces programmes est également recommandée ;
- une collaboration étroite entre médecin référent pour le suivi de l'infection par le VIH et le gastro-entérologue/proctologue est recommandée. Dans la mesure du possible, chaque centre de prise en charge devra définir un proctologue référent ;
- afin d'optimiser la compliance à ce programme de dépistage, prérequis indispensable, un accompagnement spécifique des PVVIH est également recommandé (ex. : mise à disposition de support d'information) ;
- compte tenu d'une prévalence très élevée de l'infection HPV du canal anal, la recherche des HPV à haut risque ne doit pas être réalisée en dehors du champ de la recherche.

Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus

Le bilan d'extension (clinique, IRM anopérinéale et/ou échographie endo-anale), dosage des marqueurs SCC (Squamous Cell Carcinoma), scanner thoraco-abdomino pelvien permet de classer la tumeur selon la classification TNM.

L'objectif du traitement du cancer anal est la guérison du patient tout en préservant la fonction anale. Si dans les formes très localisées de la marge anale (T1 N0 M0), une chirurgie d'exérèse de la tumeur peut être proposée, dans la majorité des cas, le traitement repose sur la radiothérapie seule ou l'association radiochimiothérapie défini en fonction du stade de la tumeur (50 à 60 Gray avec l'association 5 FU-Mitomycine et une durée de traitement de 6 à 8 semaines). En cas d'échec, une amputation abdominopérinéale est nécessaire. Le pronostic du cancer de l'anus est globalement bon avec des survies à 5 ans de 70 à 80 % et l'infection VIH ne semble plus être un facteur pronostic péjoratif [57]. Cependant un sur-risque de toxicité secondaire à la radiochimiothérapie et un moins bon contrôle local ont été rapportés chez ces patients, mais sans diminution de la survie globale.

Le cancer du poumon

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est en termes d'incidence dans la population générale au second rang des cancers chez l'homme et au troisième rang chez la femme. En termes de mortalité, il est au premier rang tous sexes confondus. Le tabac est responsable de plus de 80 % des cas [58].

Chez les PVVIH, le CBP est le plus fréquent des cancers non classant Sida avec un risque environ 2,5 fois plus élevé par rapport à la population générale [2, 59]. Si la consommation tabagique est plus fréquente et plus élevée chez les PVVIH, la consommation de cannabis est également fréquemment retrouvée, alors que cela semble être un facteur de risque indépendant de cancer du poumon chez l'adulte jeune [8]. Plusieurs études ont confirmé le rôle de l'immunodépression avec un risque corrélé à la baisse des lymphocytes CD4 [6, 60] mais le VIH est également un facteur de risque indépendant (RR= 1,2; IC95 % 1,1-1,4) [61].

Parmi les cancers rapportés chez les PVVIH, le CBP est à ce jour le cancer au plus mauvais pronostic [3] avec une médiane de survie de 43 mois pour les stades très localisés (stade I-II) et de 3 mois pour les stades localement avancés ou métastatiques [62], le décès étant le plus souvent dû au CBP [63, 64]. Ce mauvais pronostic est lié au diagnostic très tardif, fait dans 70 à 80 % des cas à un stade localement avancé ou métastatique [61, 62]. Si cet accès tardif au diagnostic est comparable à ce que l'on observe en population générale, il est important de souligner que les PVVIH bénéficient d'un suivi médical régulier. Aussi cette forte prévalence de stades avancés peut être due soit à un retard au diagnostic, soit à une maladie particulièrement agressive sur ce terrain. Par rapport à la population générale, les PVVIH présentant un CBP sont plus jeunes (50 ans en moyenne contre 65 ans), fumeurs dans plus de 95 % des cas (contre 80 %) mais la distribution des formes anatomopathologiques est identique, les cancers bronchiques non à petites cellules étant les plus fréquents (adénocarcinome puis carcinome épidermoïde, puis carcinome à grandes cellules) suivi par les carcinomes à petites cellules [61].

Dépistage du cancer bronchopulmonaire (CBP)

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) réalisée sur plus de 53 000 sujets (non infectés par le VIH) a montré pour la première fois l'intérêt d'un dépistage par tomodensitométrie (TDM) thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, avec une réduction de la mortalité spécifique par CBP de 20 % (IC 95 %, 6,8-26,7) [65]. Si les techniques invasives réalisées dans cette étude pour prouver le caractère malin ou bénin d'un nodule n'ont pas provoqué de morbidité importante, il faut souligner que le pourcentage de sujets avec un nodule de signification indéterminée était élevé (24,2 %) et qu'en définitive, 96,4 % de ces nodules étaient bénins.

L'application de cette procédure à large échelle en population générale ne peut être proposée qu'à une population similaire à celle évaluée, à savoir des sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans avec une consommation tabagique à plus de 30 paquets-années et selon une même méthodologie de dépistage (3 TDM low dose à 1 an d'intervalle dans des centres de radiologie spécialisés). De plus, comme tout programme de dépistage, il peut conduire à un surdiagnostic de maladies indolentes (CBP dépistés qui n'auraient jamais occasionnés de symptômes ou la mort des sujets) et au risque, certes faible mais réel, de CBP induits par les radiations [66, 67].

En France, aucune recommandation officielle de dépistage du CBP par TDM n'a découlé à ce jour des résultats de l'étude NLST. L'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et la Société de Pneumologie de Langue Française ont proposé une réflexion pour limiter le risque d'un dépistage sauvage et faire bénéficier aux sujets fumeurs d'un dépistage individuel « opportuniste » [68].

Cette attitude ne peut cependant être transposée aux PVVIH : (i) la tranche d'âge 55-74 ans peut ne pas être la population cible pour un dépistage optimal [69] ; (ii) la prévalence de faux positifs au TDM (nodules significatifs de nature non cancéreuse) pourrait être plus élevée dans cette population et la morbidité liée aux procédures invasives potentiellement plus importante, en relation notamment avec une prévalence plus élevée d'emphyseme, de BPCO et de fibrose [70].

La faisabilité du dépistage du CBP par TDM chez les PVVIH est par ailleurs en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude ANRS EP48 HIV CHEST (<http://www.clinicaltrials.gov/NCT01207986>).

– En l'absence de recommandations en population générale et en attendant les résultats des études en cours, le groupe d'experts recommande de renforcer le diagnostic précoce du cancer du poumon chez les PVVIH en appliquant les recommandations de l'INCa et de l'HAS émises pour la population générale :

« Toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement chez un patient fumeur ou ancien fumeur doit faire évoquer le diagnostic de CBP. Toute symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase ou un syndrome paranéoplasique doit également faire évoquer le diagnostic de CBP. »

« Le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de la prise en charge thérapeutique et pour les cancers non à petites cellules à l'opérabilité ou non de la tumeur. Une imagerie suspecte doit faire demander sans retard une consultation spécialisée. »

– Le groupe rappelle qu'« un engagement moral fort pour un sevrage tabagique en cas de tabagisme actif » figure dans la réflexion proposée par l'IFCT pour le dépistage d'un CBP en population générale.

La lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH doit être renforcée et un rapprochement vers les centres d'addiction ou antitabac est fortement encouragé.

– Le groupe rappelle que la radiographie thoracique simple n'est pas un examen de dépistage du CBP mais la réalisation d'un TDM et le recours au spécialiste doivent être réalisés devant toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement (recommandation HAS/INCa).

Prise en charge thérapeutique du CBP

En l'absence de recommandations spécifiques sur la prise en charge thérapeutique des PVVIH atteints de CBP, le groupe d'experts propose d'appliquer les recommandations de l'INCa www.e-cancer.fr. La participation aux essais thérapeutiques doit être vivement encouragée. Un seul essai thérapeutique dédié aux PVVIH, actuellement en cours de recrutement (essai français IFCT 1001-CHIVA) évalue l'efficacité et la toxicité de l'association carboplatine pemetrexed chez des PVVIH atteints de CBP localement avancés ou métastatiques.

Dépistage des cancers cutanés

Une étude récente est venue confirmer les données publiées dans le cadre de l'enquête nationale ONCOVIH concernant l'augmentation du risque de cancers cutanés non-mélanome chez les PVVIH avec un OR de 2,6 (IC 95 % = 2,1 à 3,2) pour les carcinomes spinocellulaires et de 2,1 (IC 95 % = 1,8 à 2,3) pour les carcinomes basocellulaires. Dans cette étude, le risque de carcinome spinocellulaire était également corrélé au dernier taux de CD4, association non retrouvée pour le carcinome basocellulaire [71]. Ces données soulignent l'intérêt d'un examen dermatologique annuel, comme le recommande l'HAS chez les transplantés rénaux [39] et d'un rappel vis-à-vis des méfaits d'une exposition solaire non protégée. Les sujets à risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi régulier (tous les 6 mois) [72].

Dépistage des autres cancers

En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation ne peut être émise pour les autres types de cancer. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence des cancers ORL et de la cavité buccale liés à l'HPV rapportée en population générale souligne la nécessité d'un examen clinique attentif régulier chez les PVVIH [73].

Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale notamment pour le cancer du sein (50 à 74 ans mais 40 ans en cas d'ATCD familial), examen clinique, mammographie), de la prostate (50 ans, toucher rectal) et du colon (50 ans, hémocult).

Le groupe rappelle que le dépistage organisé du cancer du colon et du cancer du sein n'est en place que dans certains départements et qu'il appartient aux cliniciens référents VIH de s'assurer que ce dépistage est bien réalisé.

Calendrier de prise en charge carcinologique chez une PVIH

Au diagnostic du cancer

- Bilan de l'infection VIH.
- Les informations suivantes doivent être renseignées :
 - nombre de CD4/charge virale VIH ;
 - sérologie toxoplasmose et CMV ;
 - sérologie VHC : si +, ARN VHC ;
 - sérologie VHB : si Ag HBS+ ou Ac HBc isolé, ADN VHB ;
 - en cas de co-infection VHB ou VHC : évaluation du score de fibrose ;
 - en cas de cirrhose : évaluation du score de Child ;
 - HLA-B*5701
 - bilan rénal : ClCr ; rapport protéinurie/créatininurie ;
 - bilan CV : ECG, échocardiographie ou FEV.
- Instauration ou adaptation du traitement antirétroviral en anticipant les interactions avec la chimiothérapie et les traitements de confort.
- Initiation d'une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose.
- Patient avec sérologie CMV positive : PCR CMV
si PCR CMV >1 000 copies/mL :
 - fond d'œil systématique ;
 - en l'absence de rétinite à CMV : initiation d'une prophylaxie.
- Initiation d'une prophylaxie anti-HSV/VZV chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopéniante.
- Définition du PPS carcinologique en RCP.

Suivi spécifique durant le traitement carcinologique

- Monitoring pharmacologique selon la RCP.
- Une fois par mois :
 - charge virale VIH ;
 - si Ag HBS+ ou un Ac HBc isolé avec traitement par rituximab et tenofovir contre-indiqué : ADN VHB ;
 - en cas de sérologie CMV + : PCR CMV ;
 - suivi de l'observance :
 - . au traitement ARV,
 - . aux prophylaxies.
- Tous les 3 mois :
typage lymphocytaire CD4/CD8.

Suivi spécifique post-traitement carcinologique

- Réévaluation du TRT ARV.
- Arrêt des prophylaxies si CD4 > 200/mm³ ou 15 % depuis au moins 6 mois.
- Patient avec Ag HBS+ : poursuite d'un traitement actif sur le VHB et du suivi habituel de cette co-infection.
- Patient avec Ac HBc isolé traité par rituximab et ténofovir contre-indiqué : suivi mensuel des transaminases +/- de l'ADN VHB pendant 12 mois.

Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose	Tous les 3 à 6 mois
	VHB non contrôlé et > 50 ans VHB non contrôlé et sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation	Bilan initial systématique; périodicité du suivi individualisée
Frottis cervical	Si CD4 > 200/mm ³ Si absence d'ATCD de frottis anormal	Une fois par an
	Si CD4 < 200/mm ³ Si ATCD de frottis anormal Si ATCD de conisation	Deux fois par an
Colposcopie	Si frottis cervical LSIL Si frottis cervical HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si frottis cervical ASC-US	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque (www.e-cancer.fr)	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Une fois par an
Hemocult	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 ans à 75 ans	Une fois par an

* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses.

Points forts

- Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer non classant Sida chez les PVVIH, dont la maladie de Hodgkin, les cancers du poumon, du canal anal, du foie, et les cancers cutanés. Le rôle clairement identifié des virus oncogènes (HPV, VHB et VHC), du tabac (et du cannabis) et de l'inflammation chronique sous-tendue par l'activation immunitaire persistante, permet d'établir le canevas des actions à mettre en place dans le champ de la prévention.
- Compte tenu des spécificités inhérentes au statut de séropositivité au VIH (immunodépression, comorbidités, interactions médicamenteuses, prophylaxie des infections opportunistes...), le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH ne peut être finalisé qu'après concertation entre l'équipe impliquée dans la prise en charge de l'infection par le VIH (médecin, virologue, pharmacologue) et l'oncologue lors d'une RCP.
- La RCP nationale cancer VIH en cours de mise en place et soutenue par l'INCa facilitera l'articulation entre les réseaux régionaux de cancérologie et les COREVIH à l'échelon de chacune des régions et permettra d'établir un répertoire épidémiologique des cancers chez les PVVIH.
- Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les anticancéreux (chimiothérapie, corticothérapie), les traitements de confort (antalgique, antiémétique...) et les antirétroviraux et sont d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.
- Certaines molécules antirétrovirales de la classe des INNTI et des IP peuvent réduire l'efficacité du traitement anticancéreux ou exposer à une augmentation de sa toxicité par potentialisation des effets secondaires.
- Les patients avec un taux de CD4 < 200/mm³ à l'initiation du traitement antirétroviral sont à plus haut risque de maladie de Kaposi pendant les 6 premiers mois qui suivent l'introduction du traitement. De plus, des cas de maladie de Kaposi de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous cART avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé.
- La forte prévalence et la gravité du cancer bronchopulmonaire renforcent la nécessité de promouvoir globalement le sevrage du tabac et du cannabis et de savoir établir le diagnostic le plus tôt possible.
- Les données disponibles en 2013 ne permettent pas de recommander un dépistage du cancer bronchopulmonaire chez les PVVIH, même fumeurs, par réalisation périodique d'imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie).
- La prévalence des infections à papillomavirus oncogènes est particulièrement élevée et ces infections sont souvent multiples au niveau génital, anal mais aussi ORL.
- Les modalités du dépistage du cancer de l'anus ne font actuellement l'objet d'aucun consensus au niveau international. Si les données de prévalence des lésions de haut grade et de portage d'HPV oncogènes au niveau du canal anal restent plus élevées chez les HSH, les données récentes observées chez des femmes sans antécédent de condylomes ou de pathologies cervicales devraient conduire à une révision des pratiques de dépistage.
- La forte prévalence des cancers cutanés chez les PVVIH nécessite une surveillance dermatologique attentive.
- La guérison d'une hépatite C ne dispense pas d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose. Ce dépistage concerne également le patient co-infecté VHB quel que soit le score de fibrose.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer (AII);
- d'appliquer aux PVVIH atteintes d'un cancer, les objectifs et les modalités de prise en charge du cancer qui sont proposées aux personnes non infectées par le VIH (AIII);
- de définir le programme personnalisé de soins carcinologique en réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant médecin référent VIH, virologue, pharmacologue, et oncologues et d'intégrer les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités (AIII);
- d'identifier l'organisation d'une RCP spécifique cancer/Sida comme mission d'intérêt général qui doit conduire à une valorisation MIG des structures organisant la RCP;
- d'initier sans délai un traitement antirétroviral lorsque le cancer est révélateur de l'infection par le VIH et de le maintenir durant le traitement carcinologique, y compris en cas de radiothérapie (AI). Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure, indépendamment du mode combinatoire, compte tenu de la demi-vie intracellulaire des molécules actuelles (BIII);
- de réaliser une analyse détaillée (documentation pharmacologique) des thérapeutiques administrées avant l'administration du traitement carcinologique. Le choix du traitement antiémétique et le cas échéant celui de la douleur devront être anticipés en RCP (AIII);
- de réaliser un monitoring pharmacologique lorsque l'optimisation du traitement antirétroviral est incomplète, ou en cas de risque d'interactions (AIII);
- d'initier systématiquement une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique. Elle sera poursuivie après la fin du traitement carcinologique jusqu'à récupération d'un taux de CD4 > 200/mm³ (15 %) depuis au moins 6 mois (BIII). Cette prophylaxie doit être faite préférentiellement par du triméthoprime-sulfaméthoxazole;
- d'utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique chez les PVVIH dans leurs indications usuelles;
- de rapprocher la périodicité du suivi de l'infection par le VIH durant le traitement carcinologique avec en particulier un contrôle mensuel de la charge virale plasmatique;
- de maintenir un traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé). Les patients co-infectés VIH/VHB avec un Ac HBc isolé traités par rituximab et ne pouvant pas maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis du VHB doivent avoir une surveillance mensuelle des transaminases voire de l'ADN VHB (AIII);
- d'appliquer chez les PVVIH les recommandations pour le dépistage des cancers établies en population générale (sein, colon, prostate, mélanome) (AIII);
- de renforcer le diagnostic précoce du cancer du poumon chez les PVVIH en appliquant strictement les recommandations de l'INCa et de l'HAS émises pour la population générale :

« Toute symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement chez un patient fumeur ou ancien fumeur doit faire évoquer le diagnostic de CBP. Toute symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase ou un syndrome paranéoplasique doit également faire évoquer le diagnostic de CBP. »

« Le pronostic de la maladie est corrélé à la rapidité de la prise en charge thérapeutique et pour les cancers non à petites cellules à l'opérabilité ou non de la tumeur. Une imagerie suspecte doit faire demander sans retard une consultation spécialisée » (AIII).

De fait, il n'est pas recommandé d'imagerie pulmonaire chez le PVVIH asymptomatique.

- de renforcer la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH et d'encourager un rapprochement vers les centres d'addiction ou antitabac;
- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez toute personne ayant des antécédents de condylomes et les femmes ayant présenté une dysplasie ou un cancer du col utérin (AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique et la périodicité du suivi sera définie par le proctologue. L'extension systématique de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifie au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies;
- de ne pas rechercher d'infection anale à HPV en dehors du champ de la recherche;
- de rendre possible le dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade, par frottis anal et anoscopie à haute résolution en facilitant l'accès à ces techniques. Les données sont à l'heure actuelle insuffisantes pour recommander un algorithme décisionnel;
- de réaliser un dépistage du cancer du col par frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité puis une fois par an s'il est normal et si le taux de CD4 est $> 200/\text{mm}^3$ (AII);
- de renforcer ce dépistage par un frottis cervical biannuel avec colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 $< 200/\text{mm}^3$) (AII);
- de rechercher une infection génitale à HPV en cas de frottis cervical ASC-US, et en cas de positivité, de réaliser une colposcopie (AII);
- de réaliser une colposcopie devant tout frottis anormal (LSIL ou HSIL) (AII);
- de proposer une vaccination anti-HPV aux adolescentes infectées par le VIH dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans) (BII);
- de dépister une fois par an les cancers cutanéomuqueux par un examen complet de la peau et des muqueuses (AII);
- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires
 - . tous les 3 à 6 mois chez les patients cirrhotiques, quel qu'en soit l'origine, associée à un dosage de l'alpha fœtoprotéine (AIII),
 - . tous les 6 mois, associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AIII) :
 - chez les patients porteurs d'une hépatite B active sans cirrhose avec une multiplication virale significative et âgés de plus de 50 ans,
 - chez les patients porteurs d'une hépatite B active avec multiplication virale significative originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne, quel que soit l'âge,
 - chez les patients avec un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire.

RÉFÉRENCES

1. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients : a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 370 : 59-67.
2. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France : the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 467-75.
3. Roussillon C, Henard S, Hardel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 : Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. *BEH* 2012 ; 46-47 : 541-5.
4. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging and immune function : implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol* 2012 ; 24(5) : 506-16.
5. Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era : Agence nationale de recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1109-16.
6. Guiguet M, Boué F, Cadranel J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1152-9.
7. Silverberg M, Xu L, Chao C et al. Immunodeficiency, HIV RNA levels, and risk of non-AIDS-defining cancers. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 28.
8. Aldington S, Harwood M, Cox B et al. Cannabis use and risk of lung cancer : a case-control study. *Eur Respir J*. 2008 ; 31 : 280-86
9. Powles T, Robinson D, Stebbing J et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 884-90.
10. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* 2012 ; 26 : 2223- 31.
11. BRUYAND M, RYOM L, SHEPHERD L. Cancer risk and use of protéase inhibitor or NNRTI-based cART : the D : A : D Study. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract 742b.
12. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE et al. Time for oncologists to opt in for routine Opt-out HIV testing. *JAMA* 2010 ; 304 : 334-9.
13. Institut national du cancer (INCa) : Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. Mesure 40 du plan cancer. www.e-cancer.fr et www.ligue-cancer.net
14. HAS– Evaluation et amélioration des pratiques. Développement professionnel continu. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) – Fiche technique méthode. Document de travail - 31 janvier 2013, www.has.fr
15. Plan Cancer 2003-2007 et 2009-2013 : www.plan-cancer.gouv.fr
16. Fusier I, Husson MC. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives en cancérologie // Dossier du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), Éd. CNHIM, Paris, 2008, Tome XXIX, 5-6 : Anticancéreux : utilisation pratique 6^e édition. p 118- 28.
17. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases : meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1170-80.
18. Villadolid J, Laplant K, Markham MJ, Nelson DR, George TJ Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *The Oncologist* 2010 ; 15 : 1113-21.
19. Kojima H, Tsujimura T, Sugawara N et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in HBSAG-negative patients after chemotherapy with rituximab HBV-DNA monitoring and entecavir prophylaxis. *J Hepatol* 2012 ; 56 : S206.
20. HAS– Facteur de croissance hématopoïétique : fiche Neupogen ®-filgrastim ; www.has-sante.fr
21. Madelaine I. Myélotoxicité // Dossier du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM), Éd. CNHIM, Paris, 2008, Tome XXIX, 5-6 : Anticancéreux : utilisation pratique 6^e édition. p. 139.
22. See AP, Zeng J, Tran PT, Lim M. Acute toxicity of second generation HIV protease-inhibitors in combination with radiotherapy : a retrospective case series. *Radiation Oncology* 2011 ; 6 : 25.
23. Gupta AK, Cerniglia GJ, Mick R, Mckenna WG, Muschel RJ. HIV protease inhibitors block Akt signaling and radiosensitize tumor cells both in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 8256- 65.
24. Cuneo KC, Tu T, Geng L, Fu A, Hallahan DE, Willey CD. HIV protease inhibitors enhance the efficacy of irradiation. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 4886-93.
25. Plastaras JP, Vapiwala N, Ahmed MS et al. Validation and toxicity of PI3K/Akt pathway inhibition by HIV protease inhibitors in humans. *Cancer Biol* 2008 ; 7 : 638-35.

26. Collet-Gaudillat C, Roussin-Bretagne S, Desforges-Bullet V, Petit-Aubert G, Doll J, Beressi J. Iatrogenic Cushing's syndrome, diabètes mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone. *Ann Endocrinol* 2009 ; 70 : 252-5.
27. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, Zemszkova M, Nieman L, Kwan R et al. Iatrogenic cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1- infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47 : e97-9.
28. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS* 2006 ; 20 : 1210- 12.
29. Lanzafame M, Trevenzoli M, Faggian F et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection* 2002 ; 30 : 54-5.
30. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood* 2012 ; 119 : 3245- 55.
31. Gerard L, Meignin V, Galicier L et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009 ; 23 : 2301- 08.
32. HAS- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation, Novembre 2007 ; www.has-sante.fr
33. Base de données hospitalière française ANRS C04 – Retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) – février 2013 ; www.cdde.fr/main.php
34. Montoto S, Shaw K, Okosun J. HIV status does not influence outcome in patients with classical hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastin, and dacarbazine in the highly active antirétroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4111- 16.
35. Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Current HIV Research* 2010 ; 8 : 141-6.
36. Carbone A, Cesarman E, Spina M et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009 ; 113 : 1213- 24.
37. Lot F, Pillonel J, Pinget R et al. Les pathologies inaugurales de Sida France, 2003-2010. *BEH* 2011 ; 43/44.
38. Krown SE, Lee JY, Dittmer DP. More on HIV – associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 535-36.
39. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, De Luca A, Porter K ; Cascade Collaboration. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-I nfected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 784- 92.
40. Lacombe JM, Boue F, Grabar S et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2013 ; 27 : 635- 43.
41. Gantt S, Carlsson J, Ikoma M et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 : 2696-703.
42. BOWER M, WEIR J, FRANCIS N et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009 ; 23 : 1701– 06.
43. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1476-83.
44. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer* 2009 ; 115 : 524-30.
45. Bratcher, LF, Sahasrabudhe VV. The impact of antiretroviral therapy on HPV and cervical intraepithelial neoplasia : current evidence and directions for future research. *Infect Agent Cancer* 2010 ; 5 : 8.
46. Keller, MJ, Burk RD, Xie X et al., Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012 ; 308 : 362- 9.
47. Massad LS, D'Souza G, Tian F et al. Negative predictive value of pap testing : implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus. *Obstetrics and gynecology* 2012 ; 120 : 791-7.
48. Shiels MS, Pfeiffer RM, Geul MH et al. Cancer burden in the HIV infected population in the United States. *J Nat Cancer Inst* 2011 ; 103 : 753-62.
49. Chaturvedi, AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 1120-30.
50. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antirétroviral treatment : results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 4360-6.
51. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G et al. HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1174-81.

52. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men : results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010; 162 : 1269-77.
53. Machalec DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 487-500.
54. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep* 2010 ; 12 : 126- 33.
55. Coutlee F, De Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health* 2012 ; 9 : 547- 55.
56. Katz KA, Clarke CA, Bernstein KT, Klausner JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality ? *Ann Intern Med* 2009 ; 4 : 283- 4.
57. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV infected and non-infected patients : a multicentric cohort study in 151 patients. *Alim Pharm Ther.* 2009; 30 : 414- 21.
58. Institut national du cancer (INCa) : La situation du cancer en France en 2011 *In* Collection rapports & synthèses, p. 22 ; www.e-cancer.fr.
59. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic. Syndr* 2009; 52 : 611- 22.
60. Reekie J, Kosa C, Engsig F et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010 ; 116 : 5306- 15.
61. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012 ; 26 : 1017- 25.
62. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy : a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13 : 1203- 09.
63. Lavole A, Chouaid C, Baudrin L et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 65 : 345- 50.
64. Makinson A, Tenon J-C, Eymard-Duvernay S et al. Human immunodeficiency virus infection and non-small cell lung cancer : survival and toxicity of antineoplastic chemotherapy in a cohort study. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1022-29.
65. NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM, ABERLE DR, ADAMS AM et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011. 365 : 395-409.
66. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer : has it finally arrived ? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1002- 8.
67. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 605- 13.
68. Couraud S et al. From randomized trials to the clinic : is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice ? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 586- 97.
69. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 : 452- 60.
70. Crothers K, Huang L, Goulet JL et al, HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 388- 95.
71. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberg CP Jr, Engels EA, Asgari MM. HIV Infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Nat Cancer Inst* 2013; 105 : 350- 60.
72. HAS– Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle *In* Actualités & pratiques – N°49 Mai 2013 www.has.sante.fr
73. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010; 7 : 244-52.

8

Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs

Épidémiologie des infections opportunistes

Les infections opportunistes (IO) surviennent lors d'une prise en charge tardive de l'infection VIH, ou, chez des patients déjà suivis, lors d'une rupture d'observance ou en cas d'échecs des prises en charge thérapeutique antirétrovirale / préventive des IO. Au niveau mondial, plus de 30 % des 34 millions de personnes vivant avec le VIH sont infectées par le bacille tuberculeux, avec en 2011, 1,1 million de nouveaux cas de tuberculose chez des personnes séropositives pour le VIH (dont 79 % en Afrique), responsables de 430 000 décès. La cryptococcose, avec 1 million de nouveaux cas par an et 625 000 décès annuels, est la première cause de mortalité chez les PVVIH et la quatrième cause de mortalité dans la population générale en Afrique subsaharienne. Dans les pays développés, la tuberculose et la pneumocystose pulmonaire restent les IO les plus fréquentes. Avec le développement des voyages, l'histoplasmose et les autres mycoses endémiques doivent être évoquées devant des signes aspécifiques chez des patients ayant un déficit immunitaire marqué ($CD4 < 100/mm^3$).

En 2011, en France, dans la cohorte FHDH ANRS CO4, la syphilis (7,7/1 000 patients-années (Pa)) et les pneumopathies bactériennes (incidence 7,5/1 000 Pa) étaient les pathologies infectieuses les plus fréquentes. Parmi les IO, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire était de 1,7/1 000 Pa, celle de la tuberculose de 1,5/1 000 Pa, les infections à CMV de 1,7/1 000 Pa (rétinite à CMV : 0,1/1 000 Pa), la candidose œsophagienne de 1,5/1 000 Pa, les autres (dont la toxoplasmose) ayant une incidence $< 1/1 000$ Pa.

Si la mortalité liée au Sida continue de baisser en France avec 25 % de causes Sida parmi les décès des PVVIH en 2010 (vs 36 % en 2005 et 47 % en 2000), on peut noter que 30 % des patients séropositifs nouvellement diagnostiqués en 2010 en France étaient encore pris en charge à un stade avancé de la maladie avec des $CD4 < 200/mm^3$ et/ou un stade Sida [1-3].

Le pronostic des PVVIH admis en réanimation s'est nettement amélioré ces dernières années avec une mortalité peu différente de celle observée chez les patients non infectés par le VIH. Le profil de ces patients a également évolué avec moins d'IO et plus de pathologies identiques à celles retrouvées dans la population générale. Les comorbidités et les dysfonctions d'organes représentant les facteurs de risque de décès [4].

Tableau 1. Traitements prophylactiques usuels des infections opportunistes / Indications en France

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
Pneumocystis jirovecii (PCP)	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (80/400) : 1 cp/j (AI) ou (160/800) : 1 cp x 3/ semaine (BI) – Aérosols de pentamidine 300 mg x 1/ mois (BI) – Dapsone (50 à 100 mg/j) (BI) – Atovaquone 1500 mg/j (BI) 	Idem prophylaxie primaire	<p>CD4<200/mm³</p> <p>CD4<15 %</p>	<p>CD4>200/mm³ et > 15 % à 2 reprises ≥ 3 mois intervalle</p> <p>– Si contrôle virologique parfait et > 3 mois cART et 101<CD4<200/mm³</p> <p>Reprise si CD4 < 100-200/mm³</p>
Toxoplasma gondii	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (AII) ou (80/400) : 1 cp/j (AII) – Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem. + ac. folinique 25 mg/sem. (BI) – Atovaquone 1500 mg/j (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> – Pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/ sem. d'acide folinique) + Sulfadiazine 2 g/j (AI) ou clindamycine 1,2 g/j (BI) (clindamycine non active sur PCP) – Atovaquone 750 à 1500 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique (CII) – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (CII) 	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> + et CD4<100/mm ³	<p>CD4>200/mm³ pendant ≥ 6 mois, cART efficace</p> <p>– Reprise si CD4 < 200/mm³</p>
Cryptococcus neoformans	Non recommandée en France	<ul style="list-style-type: none"> – Fluconazole 200 mgx1/j PO (AI) (efficacité>itraconazole) – Si fluco impossible : itraconazole 200 mg x2 /j (CI) (+dosage) ou voriconazole (+dosage) – Si résistance au fluconazole : voriconazole (+dosage) amphotéricine B, IV, 1 mg/kg 1 à 3 x/ sem. (CI) 	NA	<p>CD4 > 100/mm³ avec CV indétectable, > 3 mois sous cART et durée totale de traitement (curatif et entretien) > 12 mois (BII) et titre antigénique < 1/512</p> <p>– Reprise si CD4 < 100/mm³ (BII)</p>
Mycobacterium tuberculosis	<p>Tuberculose latente :</p> <ul style="list-style-type: none"> – isoniazide (4-5 mg/kg/j) 9 mois +vit B6 (50 mg/j) (AI) – isoniazide (4-5 mg/kg/j) +rifampicine (10 mg/kg/j) 3 mois (BII) 	Non recommandée	<ul style="list-style-type: none"> – IGRA + (BII) – Vérifier l'absence de tuberculose active 	Non applicable
Mycobacterium avium complex (MAC)	La prophylaxie primaire par azithromycine n'est plus recommandée	<p>Traitement d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> clarithromycine 1 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j (AI) (± rifabutine (CI)) – (azithromycine alternative à clarithromycine si interactions ou intolérance) (AII) 	Alternative à la prophylaxie = surveillance clinique et cART	<ul style="list-style-type: none"> – Prophylaxie Ilaire : >1 an de traitement, guérison clinique et microbiologique, CD4 >100/mm³ et > 6 mois cART

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
Cytomegalovirus (CMV)	Non recommandée	<ul style="list-style-type: none"> - Rétinites à CMV valganciclovir : 900 mg x1 / j PO (BII) - Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas 	<ul style="list-style-type: none"> - Rétinites à CMV traitée et CD4 < 100/mm³ - Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas 	<ul style="list-style-type: none"> - Après accord de l'ophtalmologiste, sous cART, CD4 > 100/mm³ depuis ≥ 3 mois et PCR CMV négative - Reprise si CD4 < 100/mm³

IGRA = Test de libération de l'IFN gamma (IFN-gamma release assay).

Pneumocystose et toxoplasmose

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cps à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines (AI). L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 heures après l'initiation du traitement anti-*Pneumocystis*) est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg en air ambiant (AI) : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (le schéma usuel d'administration de prednisone orale est : 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J21, même si des schémas plus courts sont envisageables). Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. Chez les patients très immunodéprimés, il convient de rechercher une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries qui pourrait être aggravée par la corticothérapie.

En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique sévère vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (750 mg x 2/j en suspension buvable au cours de repas riches en graisses) dans les formes modérées (AI) et la pentamidine IV (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères (AI). Les aérosols quotidiens de pentamidine (300 mg) ne constituent pas une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées car leur efficacité est moindre et les rechutes plus fréquentes.

Certains IP/r (en particulier lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone avec un risque probable de diminution d'activité de la molécule ; le strict respect d'une prise du médicament au cours d'un repas riche en graisses est d'autant plus important dans cette situation [5].

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle repose sur le cotrimoxazole (80 mg/400 mg ou 160 mg/800 mg, 1 cp/j). Les traitements alternatifs sont l'atovaquone (1500 mg/j en une prise avec un repas riche en graisses), la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), la dapsons (50 à 100 mg/j), ou l'association dapsons + pyriméthamine, cette dernière association étant une alternative au cotrimoxazole permettant également d'assurer une prophylaxie primaire de la toxoplasmose.

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (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 (100 mg/kg/j, répartis en 4 prises avec un maximum de 6 g/j, auquel il faut associer une alcalinisation

des urines, par exemple par de l'eau de Vichy pour éviter les lithiases) pendant au moins 6 semaines et jusqu'à réponse clinique et radiologique (disparition du rehaussement des lésions par le produit de contraste) (AI). En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (2,4 g/j en 4 administrations sous forme intraveineuse ou orale) (AI).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprimé/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j au cours d'un repas riche en graisses, et en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine (CII)) ou de l'azithromycine en association avec la pyriméthamine (CIII) a également été proposée.

Un traitement anticonvulsivant n'est recommandé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque. Il est recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine ou le lévétiracetam. La possible diminution des concentrations de valproate de sodium, éliminé principalement par glucuronoconjugaison, en cas de traitement par IP/r ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique du valproate.

La corticothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'œdème périlésionnel. Sa prescription ne doit pas être systématique en raison du risque de rendre non contributive la biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve antitoxoplasmique avec suspicion de lymphome cérébral. Chez les patients très immunodéprimés, il convient de rechercher une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie [6].

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j associée à 25 mg x 3/semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j), qui assure également la prophylaxie de la pneumocystose, ou + clindamycine (1 200 à 1 800 mg/j) (dans ce cas, il est nécessaire d'administrer des aérosols mensuels de pentacarinat pour prévenir la pneumocystose). Le cotrimoxazole (160 mg/800 mg (1 cp/j)) (CII) ou l'atovaquone (750 à 1500 mg/j (CII) au cours d'un repas riche en graisses, en association avec la pyriméthamine) sont des alternatives peu évaluées.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

La prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose est résumée dans le tableau 1. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou qu'un régime comprenant de l'atovaquone constituent une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

En l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm³).

La prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose) comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le comprimé faiblement dosé (80/400) confère une efficacité comparable et une toxicité moindre que le comprimé fortement dosé (160/800) pour la prévention primaire de la pneumocystose pulmonaire. Le comprimé faiblement dosé (80/400) représente également une alternative possible pour la prévention de la toxoplasmose (AII). Enfin, l'administration discontinuée deux fois par semaine de deux comprimés fortement dosés (160/800) par jour prévient efficacement la toxoplasmose cérébrale.

Arrêt et reprise des prophylaxies

Les conditions d'arrêt des traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose sont mentionnées dans le tableau 1. Néanmoins, une étude observationnelle de cohorte européenne a montré que le risque de

pneumocystose était faible et non modifié par la prophylaxie chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 100 et 200/mm³ avec une charge virale VIH indétectable sous antirétroviraux. De plus, un essai prospectif mené en Thaïlande sur un petit nombre de patients dont le taux de CD4 restait inférieur à 200/mm³ malgré une charge virale indétectable n'a pas mis en évidence d'accroissement significatif du risque de PCP parmi les patients sans prophylaxie comparés à ceux sous prophylaxie.

Il semble par contre prudent d'attendre que la durée de restauration immunitaire persiste au moins 6 mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose.

Enfin, compte tenu de l'impact favorable du cotrimoxazole sur un spectre large de processus infectieux en Afrique, l'interruption de ce médicament ne doit pas, chez les patients qui y demeurent régulièrement, être envisagée avant au minimum 72 semaines de traitement antirétroviral et ce quel que soit le taux de CD4 [7-9].

Tuberculose

Traitement de la tuberculose maladie

Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés par la VIH et repose sur une quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois (ou trithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide si la souche est sensible à l'isoniazide), suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois dans la plupart des atteintes tuberculeuses, en dehors de l'atteinte osseuse et méningée pour lesquelles la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois (AI). La durée de la bithérapie est prolongée de 3 mois en cas de non-utilisation du pyrazinamide ou si les cultures des expectorations réalisées au deuxième mois de traitement sont encore positives (AI). La plupart des recommandations préconisent la même durée de traitement antituberculeux, bien que les PVVIH soient souvent traités plus longtemps en pratique clinique car le traitement est poursuivi jusqu'à 12 mois au total en raison d'atteintes disséminées sévères ou d'aggravation des lésions sous traitement dans le cadre d'un IRIS. Dans les atteintes méningées et péricardiques, il est recommandé d'utiliser une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour (AI). La fréquence de la résistance à l'isoniazide et la rifampicine est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les PVVIH en France. Ceci est vrai à la fois pour ceux nés en France ou à l'étranger, avec respectivement 4 % vs 10,4 % de résistance à l'isoniazide et 1,7 % vs 3,6 % de résistance à la rifampicine. Le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic des formes pulmonaires avec examen direct négatif et pour un diagnostic précoce de résistance à la rifampicine telles que Cepheid GeneXpert MTB/RIF représente une avancée importante.

En cas de tuberculose multirésistante (MDR=résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) ou ultra-résistante (XDR=MDR+ résistance aux fluoroquinolones et à au moins 1 traitement injectable de seconde ligne), le traitement doit être débuté si possible après obtention de l'antibiogramme ou à défaut, des résultats de la recherche génotypique de mutations de résistance aux antituberculeux de deuxième ligne (aminosides et fluoroquinolones en particulier). En plus des antituberculeux de deuxième ligne, la mise à disposition de nouvelles molécules comme la bedaquiline (TMC207, disponible en ATU) ou le linezolid, permet de reconstituer un multithérapie associant au moins 4 molécules supposées actives. La bedaquiline étant métabolisée *via* les cytochromes hépatiques (CYP450 3A4), une interaction est attendue mais les données des études pharmacocinétiques ne permettent pas encore de faire des recommandations de doses. Il est important de s'assurer de l'adhésion au traitement qui est plus toxique que le traitement standard et prolongé en général jusqu'à 18-24 mois.

Les spécificités de la gestion du traitement antituberculeux dans le cadre de l'infection VIH sont d'une part les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux (ARV) et la rifampicine et d'autre part, le risque d'aggravation paradoxale des lésions de tuberculose après la mise sous ARV (cf. chapitre « IRIS »). En accord avec les résultats de trois essais internationaux (ANRS Camélia, STRIDE et SAPIT) l'introduction des ARV est préconisée dès le 15^e jour pour les patients avec un déficit immunitaire profond (CD4 < 50/mm³) (AI), à l'ex-

clusion des atteintes méningées dont la mortalité est élevée dans les premières semaines. Chez les autres patients ayant une tuberculose active, un délai de 2 à 4 semaines avant l'introduction des ARV semble raisonnable car suffisamment à distance de l'introduction des antituberculeux et du cotrimoxazole pour pouvoir mieux évaluer sa tolérance.

En ce qui concerne le traitement ARV, on privilégie une combinaison comprenant l'efavirenz à la dose de 600 mg/jour (AI). Les données de l'essai ANRS BKVIR soulignent l'efficacité de la stratégie reposant sur l'association tenofovir-emtricitabine et efavirenz. Pour les patients de plus de 60 kg à l'initiation du traitement, la nécessité de réaliser des dosages plasmatiques de l'efavirenz est controversée. Chez un patient ayant une charge virale contrôlée et dont le poids augmente en cours de traitement antituberculeux, la modification de dose ne semble pas nécessaire.

L'utilisation de la nevirapine comme alternative à l'efavirenz a été évaluée dans plusieurs essais cliniques, mais la non-infériorité de la névirapine n'a pas pu être démontrée dans deux grands essais randomisés (2NN et Carinemo). Les raisons avancées pour expliquer cette différence ne sont pas claires : tolérance de la névirapine moins bonne, plus forte induction du métabolisme de la nevirapine par la rifampicine, efficacité virologique moindre. Dans l'essai réalisé en Thaïlande 2NN, l'étude pharmacocinétique montrait qu'à 3 mois de traitement, 3,1 % des patients sous efavirenz et 21,3 % des patients sous nevirapine avaient des concentrations résiduelles inférieures à l'objectif thérapeutique.

L'utilisation de la névirapine n'est plus une alternative proposée en première ligne chez un patient naïf d'antirétroviraux. Seule la situation particulière d'un patient déjà sous névirapine ayant une infection VIH parfaitement contrôlée, autorisera l'introduction sous surveillance du traitement antituberculeux (BII).

L'association de 3 inhibiteurs nucléosidiques n'est pas non plus une alternative acceptable chez ces patients très immunodéprimés car l'efficacité virologique est inférieure à celle de l'efavirenz (BI).

Les inhibiteurs de l'intégrase apparaissent par contre comme une option thérapeutique intéressante en raison de l'absence de métabolisme *via* les cytochromes P450. Cette stratégie a été évaluée dans l'essai de phase II ANRS Replate TB évaluant 3 bras de traitement (51 patients par bras) : TDF+3TC en association soit avec EFV 600 mg/j, soit raltegravir 400 mg x 2/j soit raltegravir 800 mg x 2/j. Dans l'analyse en intention de traiter, les taux de succès étaient respectivement de 67 %, 76 % et 63 % à 48 semaines. Dans la sous-étude pharmacocinétique de cet essai, les concentrations résiduelles de raltegravir associé à rifampicine/isoniazide étaient abaissées de 30 % environ mais avec maintien d'une AUC équivalente à la période sans antituberculeux du fait de l'induction de l'UGT1A1 par la rifampicine. Cette baisse était moins importante que ce qui avait été observé chez le volontaire sain (61 %). Ces résultats suggèrent que le raltegravir à la dose standard de 400 mg x 2/j pourrait être une alternative (BII), mais ces données doivent être validées dans un essai de phase III.

Enfin, si le traitement ARV doit comprendre des IP/r, la rifampicine est alors remplacée par la rifabutine qui présente une interaction plus faible, à condition d'adapter la dose de rifabutine (150 mg/48 h ou 150 mg x 3/semaine) du fait de l'inhibition de son métabolisme par les IP/r. L'interaction peut varier en fonction de l'IP utilisé ou de la dose de ritonavir, et les dosages de rifabutine peuvent aider à adapter la posologie. L'émergence de résistance aux rifamycines a été décrite lorsque la posologie de rifabutine est trop basse, la posologie minimale ne doit pas se situer en dessous de 150 mgx3/semaine. La surveillance des effets indésirables en particulier des uvéites est impérative.

La rifabutine présente moins d'interactions avec les INNTI et peut être co-administrée avec l'efavirenz et la nevirapine mais l'intérêt de ces combinaisons est limité et n'est pas bien évalué (CIII) [10-19].

Diagnostic et traitement de la tuberculose latente

Le diagnostic de tuberculose latente repose classiquement soit sur l'IDR soit sur les tests de production d'interféron ou IGRAs (T-SPOT. TB® ou Quanti FERON-TB Gold IT®) [20,21].

Les IGRAs ont l'avantage de ne pas nécessiter de deuxième consultation et d'être plus spécifiques de *M. tuberculosis*.

Lors de la prise en charge initiale d'un patient infecté par le VIH, la recherche d'une tuberculose latente doit donc se faire par la réalisation d'un test IGRA quel qu'il soit (AII).

En cas de positivité, la recherche d'une tuberculose maladie doit être réalisée par l'interrogatoire, l'examen clinique et une radiographie thoracique systématique, quel que soit le niveau de CD4, en particulier chez les migrants de zone à forte prévalence (STIC, ECCMID 2013, O151). En absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé et ce quel que soit le taux de CD4 (à l'exclusion de ceux ayant un antécédent de tuberculose maladie préalablement correctement traitée (BII)).

En cas de test IGRA négatif chez un sujet avec des CD4 < 150/mm³, il est conseillé de réaliser un deuxième test (T-SPOT. TB® si Quanti FERON-TB Gold IT® négatif et inversement).

En cas de test indéterminé, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-SPOT. TB® si Quanti FERON-TB Gold IT® et inversement).

Le traitement de la tuberculose latente est résumé dans le tableau 1. La monothérapie par rifampicine (4 mois) peut également être envisagée en cas d'intolérance à l'isoniazide (BII). En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser la bithérapie par rifampicine + pyrazinamide compte tenu d'un trop grand risque de toxicité hépatique (AI).

Tableau 2. Traitement antituberculeux chez les PVIH

Tuberculose : durée totale de traitement 6 mois (hors atteinte osseuse et neurologique)		
Phase « d'induction » : 2 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j Ethambutol 15-20 mg/kg/j Pyrazinamide 25-30 mg/kg/j	Corticothérapie d'emblée en cas de atteinte péri-cardique ou neuroméningée Prednisonne 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines puis décroissance progressive sur 4 semaines
Phase de « consolidation » : 4 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j	
Tuberculose osseuse et neurologique : durée totale de traitement 9-12 mois.		

Tableau 3. Choix du troisième médicament antirétroviral en fonction de l'utilisation ou non de la rifampicine

Antituberculeux	Traitement antirétroviral
<u>Choix préférentiel :</u> Rifampicine (10 mg/kg/j)	Efavirenz 600 mg/j (AI)
<u>Alternatives :</u> Rifampicine (10 mg/kg/j)	Raltegravir : 400 mg x 2/jour (BI)
Rifampicine (10 mg/kg/j)	Nevirapine 400 mg/jour (BII) (pour les patients déjà sous nevirapine au diagnostic de tuberculose)
Rifabutine 150 mg x 3/semaine ou Rifabutine 150 mg/48 h	IP/r*(AI)
Rifabutine 450-600 mg/jour	Efavirenz 600 mg/j (CIII)
Rifabutine 450-600 mg/jour	Nevirapine 400 mg/jour (CIII)

Infections à *Mycobacterium avium*

Traitement curatif

Il repose actuellement sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j) (AI). La rifabutine n'est plus indispensable : elle protégeait contre l'émergence de résistance et améliorait la survie avant l'ère des antirétroviraux actifs, mais elle expose à des interactions médicamenteuses et à des effets indésirables. En cas de résistance aux macrolides, il est recommandé d'associer un traitement par rifabutine, éthambutol, amikacine (15 mg/kg/j) et moxifloxacine (400 mg/j) (BIII).

Les conditions d'arrêt du traitement sont précisées dans le tableau 1.

Prophylaxie primaire

Celle-ci (azithromycine) n'est plus systématique chez les patients profondément immunodéprimés pour lesquels le traitement antirétroviral et la surveillance clinique rapprochée permettent de débiter précocement une thérapie curative dès positivité de l'hémoculture (réalisée systématiquement à moins de 100 CD4/mm³ lors de la prise en charge initiale).

Infections bactériennes (hors mycobactérioses)

Infections bactériennes invasives

Malgré une baisse d'incidence due aux thérapeutiques antirétrovirales et aux programmes vaccinaux antipneumococciques, la survenue d'infections bactériennes invasives reste encore significativement plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale. Dans les pays développés, *Streptococcus pneumoniae* est le premier agent étiologique et la pneumonie bactériémique est la situation la plus fréquente. Dans les pays en développement, les salmonelloses sont également fréquentes.

Le risque d'infection invasive à pneumocoque est 35 à 40 fois plus élevé chez les PVVIH (contre 100 fois à l'ère préantirétrovirale et prévaccinale).

Pneumonies bactériennes

Streptococcus pneumoniae est le premier agent étiologique des pneumonies bactériennes. L'incidence des pneumonies bactériennes a proportionnellement moins diminué que celle des IO classiques chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace. Outre l'âge excédant 65 ans et le stade Sida, les facteurs de risque majeurs sont les addictions tabagique, alcoolique et aux drogues intraveineuses. Le tabagisme actif multiplie par 2 à 3 le risque de développer une pneumonie chez les PVVIH sous traitement antirétroviral. L'arrêt du tabac est corrélé à une diminution du risque de pneumonie bactérienne.

H. influenzae (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques, sont plus rarement rencontrés.

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes. Le risque de développer une légionellose, toujours possible, n'est pas plus élevé chez les PVVIH.

Traitement curatif

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *H. influenzae*. En cas de pneumopathie peu sévère, on propose en première intention un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (3 g/jour). Une hospitalisation est recommandée en cas de pneumopathie sévère ou chez les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm³, compte tenu du risque de surmortalité. Dans ce cas, l'antibiothérapie associe une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone) à un macrolide afin de prendre en compte une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones, en particulier antip-

neumococciques, doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de retarder le diagnostic d'une éventuelle tuberculose. Une réévaluation à 48-72 heures est nécessaire et peut permettre de cibler l'antibiothérapie sur le microorganisme identifié.

Prévention

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif, l'arrêt du tabac, qui a démontré son efficacité en termes de réduction du risque de pneumonies chez les PVVIH, est vivement conseillé. La vaccination antipneumococcique est recommandée chez tous les patients ayant un taux de CD4 > 200/mm³, de même que la vaccination antigrippale annuelle (cf. paragraphe « Vaccinations ») [22-26].

Infections digestives

Les infections bactériennes digestives sont essentiellement dues aux salmonelles et aux *Campylobacter*. Les shigelloses et infections à *Yersinia* sont plus rares. Les PVVIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale. Les souches en cause sont des salmonelles non typhiques, *S. enteritidis* et *S. typhimurium* en particulier. L'infection est généralement symptomatique avec schématiquement trois présentations :

- la gastro-entérite simple ;
- un syndrome diarrhéique chronique dysentérique fébrile associé à une altération de l'état général ;
- une bactériémie sévère parfois sans signes digestifs (en particulier sur un terrain très immunodéprimé).

Dans certains pays en développement, notamment sur le continent africain, *Salmonella* est la première cause de bactériémie chez les PVVIH.

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extra-digestifs.

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour salmonelles et *Yersinia*, et les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter* [27].

Prévention primaire

Une antibioprofylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter des antibiotiques (fluoroquinolones en particulier) à prendre de façon empirique pendant 5 jours, en cas de diarrhée fébrile durant plus de 48 heures. Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace pour la prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles mais ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence de résistance.

Prévention de l'exposition

Le risque d'infection bactérienne à transmission orofécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en développement. Les conseils d'hygiène habituels liés à l'eau doivent être rappelés.

Clostridium difficile

Avant l'ère des antirétroviraux, la prévalence estimée des infections à *C. difficile* chez les PVVIH était de 3 à 4,1 %. Dans une large étude multicentrique de cohorte menée entre 1992 et 2002, l'incidence des diarrhées à *C. difficile* était estimée à 4,12/1 000 personnes/an avec une incidence à 9,89/1 000 personnes/an au cours du Sida, sans distinguer les souches toxigènes ou non. Nous ne disposons pas d'étude ayant évalué l'incidence des infections digestives à *C. difficile* toxigène depuis l'utilisation des antirétroviraux. *C. difficile* peut être retrouvé comme cause de diarrhée chez les PVVIH ayant reçu une antibiothérapie récente. Le traitement repose sur le métronidazole per os à la dose de 250 mg 4 fois/j pendant 10 à 14 jours ou en cas d'échec, sur la vancomycine orale à la dose de 125 mg

4 fois/j. La fidaxomicine s'est montrée non inférieure en première intention par rapport à la vancomycine en termes de réponse initiale, avec une diminution des récurrences [28,29]. Son coût élevé limite son utilisation à une situation de recours.

Bartonelloses

La prévalence des infections à *Bartonella* chez les patients porteurs d'une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée est probablement sous-estimée. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselae*, bacille à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. Le tableau le plus caractéristique est celui d'angiomatose bacillaire liée à *B. henselae*, associant une fièvre prolongée et des lésions cutanées papulonodulaires rouges violacées. Des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tels qu'adénopathie, lésions cutanées) pouvant traduire des pathologies telles que la péliose hépatique ou l'endocardite. Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression très avancée (CD4 < 50/mm³). Le diagnostic repose sur la culture (hémoculture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou les tissus et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont facilement traitables par des antibiotiques simples tels que les macrolides, l'azithromycine (*B. henselae*) ou la doxycycline (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire).

Nocardioses

Les infections à *Nocardia* sp. sont rares et surviennent plus volontiers chez des toxicomanes par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < 100/mm³). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité *in vitro* à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi imipenem, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique et céfotaxime ou ceftriaxone), le traitement doit être prolongé plusieurs mois. La mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole, bien qu'imparfaite, limite probablement le risque de survenue de cette infection chez les sujets très immunodéprimés.

Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est un bacille à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé, notamment infecté par le VIH, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extra-pulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (glycopeptides, imipenem, rifampicine et/ou quinolones).

Infections à cytomégalovirus (CMV)

Traitements curatifs

Rétinites à CMV

Dans un essai contrôlé, randomisé, concernant le traitement d'induction des rétinites, le valganciclovir (900 mg x 2/j par voie orale) a prouvé sa non-infériorité par rapport au ganciclovir intraveineux avec des concentrations plasmatiques de ganciclovir identiques.

Le ganciclovir et le foscarnet, tous deux par voie veineuse, ont également montré leur efficacité dans cette indication, mais leurs toxicités respectives en limitent l'utilisation. Les traitements locaux, par injection intravitréenne de ganciclovir ou de mise en place d'implant vitréen diffusant du ganciclovir, n'ont actuellement plus de place dans le traitement

des rétinites, à l'exception peut-être des atteintes centrales à risque fonctionnel imminent. Le cidofovir au profil de tolérance défavorable n'est plus à utiliser.

Aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée aux rétinites centrales ou étendues.

La mise en route d'un traitement antirétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de la rétinite sous ce traitement, puisqu'il améliore à lui seul la rétinite.

Le traitement d'induction de première intention d'une rétinite périphérique à CMV repose donc sur le valganciclovir 900 mg x 2/j par voie orale pendant 3 semaines (AI). Il doit être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Le ganciclovir intraveineux n'est réservé qu'aux patients présentant des troubles rendant l'absorption digestive aléatoire. En cas d'atteinte centrale de la rétine ou de foyer étendu, il n'est pas possible de recommander un traitement par rapport aux autres. Le choix se fera parmi le valganciclovir (hors AMM), le ganciclovir IV (5 mg/kg x 2/j) (AMM) ou le foscarnet (90 mg/kg x 2/j) (AMM) (CIII). Des injections intravitréennes de ganciclovir peuvent se discuter (BIII). Celles-ci doivent systématiquement être associées à un traitement par valganciclovir (900 mg x2/j) pour éviter la survenue de manifestations controlatérales.

Autres types d'atteintes

Les atteintes peuvent être digestives ou neurologiques centrales.

En cas d'atteinte digestive : le traitement repose sur le ganciclovir iv (AMM) ou le foscarnet (AMM) (AI). Un traitement par valganciclovir (900 mg x 2/j) peut-être discuté en l'absence de trouble digestif pouvant impacter sur l'absorption médicamenteuse (prescription hors AMM) (BIII).

En cas d'atteinte neurologique centrale : une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est recommandée (AMM), sans que l'intérêt de cette bithérapie ne soit formellement prouvé (BIII). La mise en route d'un traitement antirétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique sous réserve d'une bonne évolution clinique de l'encéphalite.

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire

Rétinites à CMV

Il est recommandé de poursuivre un traitement d'entretien par valganciclovir (AMM pour cette indication), à la posologie de 900 mg/j en une prise (BII). Ce traitement doit être poursuivi tant que les CD4 ne sont pas remontés au-dessus de 100/mm³ pendant 3 mois. Au-delà, et sous réserve que l'évolution favorable de la rétinite soit confirmée par un examen ophtalmologique et que la PCR CMV plasmatique soit négative, ce traitement peut-être interrompu (BII). La surveillance ophtalmologique doit être régulière, initialement trimestrielle puis d'autant plus espacée que l'immunité se restaure (BIII).

Autres localisations

L'indication d'une prophylaxie est à discuter au cas par cas (CIII).

Prévention primaire

Les patients séropositifs pour le VIH doivent bénéficier dès le diagnostic d'une recherche systématique d'anticorps anti-CMV. Si cette recherche est négative, une sérologie CMV doit être réalisée une fois par an tant que les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (AIII). La positivité de la sérologie implique la réalisation d'une PCR CMV avant l'initiation du traitement antirétroviral si les CD4 sont inférieurs à 100/mm³. La positivité de la PCR CMV impose la réalisation d'un fond d'œil. En l'absence de PCR positive, la prévention repose alors sur la mise en route rapide d'un traitement antirétroviral. Il convient cependant d'informer les patients sur la valeur d'alerte de troubles visuels devant amener à une consultation immédiate et sur l'importance de réaliser tous les 1 à 3 mois une PCR CMV tant que la

numération des CD4 reste inférieure à 100/mm³ ainsi qu'un examen du fond d'œil tant que la numération des CD4 reste inférieure à 50/mm³ (CIII).

Un traitement préemptif chez tous les patients ayant des CD4 < 100/mm³ et ayant une PCR CMV faiblement positive (< 1 000 copies) en l'absence d'anomalie au fond d'œil n'est pas indiqué car un tel traitement n'a pas fait la preuve de son utilité (BI). Par contre, la positivité importante de la PCR CMV (1 000 à 10,000 copies) doit faire discuter la mise en route rapide d'un traitement préemptif par le valganciclovir (après s'être assuré de l'absence de rétinite occulte à l'examen du fond d'œil) car elle prédit une évolution rapide de la maladie à CMV et un risque d'IRIS oculaire [30-31].

Infections à Herpes Simplex Virus (HSV)

Traitements curatifs

Le traitement curatif d'un épisode d'herpès génital repose sur le valaciclovir 1 000 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours. Cet antiviral a montré sa non-infériorité par rapport à l'aciclovir et est administrable en deux fois par jour (AMM) (AI). Pour les formes sévères (extensives ou progressant malgré le traitement oral), un traitement par aciclovir 5 mg/kg/8 h IV est préféré sans qu'aucune étude ne valide cette attitude (AMM) (BIII). Un relais per os peut être envisagé après amélioration des symptômes. En cas d'atteinte viscérale, le traitement repose sur l'aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 14 jours, voire 21 jours en cas d'atteinte encéphalitique (AMM).

Le traitement des infections à HSV résistant à l'aciclovir repose sur le foscavir à la posologie de 90 mg/kg x 2/j pendant 10 jours en cas d'atteinte cutanée, à 15 jours en cas d'atteinte viscérale (AMM) (BIII).

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire

Le valaciclovir a prouvé son efficacité dans la prévention des récives cliniques d'herpès génital (AMM). Il est aussi efficace que l'aciclovir mais de prise plus aisée. Par contre, ce traitement ne permet pas de diminuer le nombre de réactivations non symptomatiques avec le risque de transmission qui s'y associe. Un traitement au long cours par aciclovir ne diminue également pas le risque de transmission du VIH chez les patients avec herpès génital. Enfin, l'utilisation d'aciclovir par voie orale est associée à un risque de résistance plus élevé chez les PVVIH (5 %) que chez les patients non infectés par le VIH (0,18 %), et ce d'autant plus que les CD4 sont bas.

Par conséquent, une prophylaxie secondaire par valaciclovir n'est indiquée qu'en cas de récives fréquentes (> 4 à 6/an), de lésions extensives chez les patients très immunodéprimés (< 100 CD4/mm³) ou de lésions chroniques (AI). Cette prescription se fera à la posologie de 500 mg x 2/j (AMM). Du fait du risque d'apparition de résistance, elle doit être réévaluée tous les 6 mois par un arrêt probatoire [32-33].

Prophylaxie primaire

Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée.

Infections à Virus Varicelle Zona (VZV)

Traitements curatifs

Il n'existe pas d'essai contrôlé dans les infections à VZV chez les PVVIH.

En cas de varicelle, le traitement repose, en l'absence d'AMM, sur du valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours chez l'adulte en cas d'infection sans atteinte viscérale et lorsque les CD4 sont supérieurs à 200 mm³ (BIII). En cas d'atteinte viscérale, que ce soit en primo-infection ou en récurrence, le traitement repose sur l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/

kg/8 h (AMM) voire 15 mg/kg/8 h en cas d'encéphalite. La durée de traitement varie selon l'organe atteint : 14 jours en cas d'atteinte pulmonaire, 21 jours en cas d'atteinte cérébrale (CIII). Pour les patients fortement immunodéprimés ($CD4 < 200 \text{ mm}^3$) avec atteinte cutanée sans atteinte viscérale, il semble préférable d'utiliser l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg/8 h (AMM) plutôt que le valaciclovir sans que cette attitude n'ait été évaluée (BIII). Le relais peut être fait par valaciclovir per os dès que l'état clinique est amélioré.

Le traitement du zona repose sur le valaciclovir, 1 g x 3/j pendant 7 à 10 jours (hors AMM) chez l'immunodéprimé (BIII). En cas d'atteinte cutanée disséminée ou particulièrement sévère, un traitement par aciclovir IV est préféré (10 mg/kg/8 h) avec relais per os dès amélioration clinique (AMM) (BIII).

Traitements préventifs

Prophylaxie secondaire

Aucun traitement prophylactique secondaire n'est recommandé quel que soit le taux de $CD4$ (CIII). La mise en route du traitement antirétroviral permet de diminuer l'incidence des récives.

Prévention primaire

L'attitude à adopter pour un patient non protégé vis-à-vis du VZV (sérologie contrôlée négative) chez qui un contage varicelleux est avéré n'est pas validée. L'utilisation des traitements par voie orale n'a pas été évaluée dans ce contexte. Les immunoglobulines spécifiques anti-VZV disponibles sous ATU ont une efficacité limitée à la diminution d'incidence des formes graves chez les patients immunodéprimés hors VIH, si elles sont administrées dans les 96 heures suivant le contage. Elles n'ont pas été évaluées dans le contexte spécifique de l'infection VIH.

En cas de contage varicelleux chez un sujet non protégé, on peut proposer :

- une simple surveillance clinique, avec mise en route d'un traitement précoce par valaciclovir en cas d'apparition de symptômes évocateurs chez un sujet peu ou pas immunodéprimé ($CD4 > 200/\text{mm}^3$) (CIII) (hors AMM) ;
- chez un sujet immunodéprimé ($CD4 < 200/\text{mm}^3$), demande en urgence d'immunoglobuline spécifique anti-VZV (Varitect, ATU nominative) auprès de l'ANSM, pour injection intraveineuse dans les 96 heures postcontage (CIII). La posologie recommandée varie de 5 à 25 UI/kg. En cas d'insuffisance rénale on privilégiera les posologies les plus basses (5 à 10 UI/kg). En cas de contage massif (exposition prolongée) et en l'absence d'insuffisance rénale, les posologies les plus hautes seront préférées (15 à 25 UI/kg) [34].

La place du vaccin anti-VZV sera discutée dans la section « Vaccinations ».

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus

Traitements curatifs

Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique visant le JC virus ayant fait la preuve de son efficacité. L'aracytine est inefficace et toxique. Le cidofovir est à proscrire définitivement du fait de son inefficacité et d'une toxicité. Un essai contrôlé (US clinical trials NCT00746941) a tenté d'évaluer la méfloquine, molécule à bonne pénétration cérébrale ayant une action *in vitro* sur le JC virus, mais cet essai n'est pas allé à son terme du fait d'une inutilité manifeste de cette molécule dans cette indication. Enfin, l'intérêt théorique des inhibiteurs des récepteurs 5HT_{2a} de la sérotonine comme la mirtazapine ou la risperidone, n'a pas été évalué par un essai contrôlé et n'est pas confirmé dans une large étude rétrospective ; aucune autre étude n'est pour l'instant envisagée.

Seule la mise en route d'un traitement antirétroviral a montré son efficacité dans cette indication. Les modalités de ce traitement restent débattues. L'impact de l'utilisation d'antirétroviraux à score de pénétration intracérébrale élevé (score de Charter) qui semblait

intéressante au tout début des trithérapies antirétrovirales, est en réalité nul si l'on utilise les molécules récentes, notamment celles recommandées actuellement comme traitement antirétroviral de première ligne. À l'inverse, l'utilisation d'un traitement antirétroviral intensifié par pentathérapie incluant de l'enfuvirtide a montré des résultats encourageant avec un taux de survie à un an de 75 %, significativement supérieur à ce qui était constaté dans les études antérieures, mais il s'agissait là d'un essai non comparatif. Les précédentes études étaient en outre plus anciennes, rendant difficile la comparaison du fait de protocoles d'antirétroviraux différents. Enfin, certaines formes inflammatoires de LEMP existent, mais elles sont rarement fatales et l'utilisation des corticoïdes est donc à réserver aux formes à risque d'engagement cérébral (BIII).

Le traitement de la LEMP repose donc sur la mise en route le plus rapidement possible d'un traitement antirétroviral efficace (BII). L'utilisation de régimes intensifiés par pentathérapie est possiblement intéressante (BIII) bien qu'incomplètement validée [35-38].

Traitements préventifs

Le seul traitement préventif, que ce soit en prévention primaire ou en prophylaxie secondaire, est le traitement antirétroviral efficace.

Encéphalite VIH

Le diagnostic d'encéphalite à VIH est un diagnostic neuropathologique caractérisé par un pattern lésionnel caractéristique (nodules microgliaux avec cellules géantes multinucléées contenant de nombreux virions VIH) qui le plus souvent se présente cliniquement comme un syndrome démentiel de type sous-cortical d'évolution subaiguë associé à une réaction méningée de type lymphocytaire.

En 2013 dans les pays développés, ces formes se rencontrent essentiellement chez des patients ne recevant pas de traitement ARV efficace (soit parce que naïf ignorant leur statut VIH, soit en échec thérapeutique souvent consécutif à l'émergence progressive des troubles neurocognitifs sévères). Habituellement, la charge virale VIH est élevée à des niveaux comparables dans le plasma et le LCR.

D'un point de vue thérapeutique, rien n'est codifié hormis bien sûr de tenir compte des profils de résistance (actuels et dans la mesure du possible antérieurs) dans les 2 compartiments. Dans de tels cas, on a souvent tendance à proposer des schémas lourds associant 3 molécules neuroactives (type zidovudine, névirapine et historiquement, indinavir/ritonavir) voire plus, mais le niveau de preuve est médiocre et les profils de résistance ne permettent pas toujours ce type de prescriptions. Des schémas plus simples pourraient s'avérer d'efficacité équivalente, ce d'autant que la barrière hémato-encéphalique est dans cette situation altérée et probablement assez permissive au passage de la plupart des ARV. L'évolution clinique reste liée à la charge lésionnelle préthérapeutique et notamment à l'atrophie cortico-sous-corticale qui témoigne de la perte neuronale. En général, le ralentissement idéomoteur est le symptôme cognitif qui répond le mieux au traitement, alors que le syndrome dyséxécutif et les troubles de la mémoire ne s'améliorent que partiellement. Une prise en charge pour gérer la vie quotidienne et l'observance thérapeutique est souvent nécessaire.

La meilleure approche reste préventive : dépistage avec sérologie VIH devant l'apparition de troubles neurocognitifs quel que soit l'âge, soutien à l'observance.

Tableau 4. Traitements des infections à CMV, HSV et VZV chez les PVVIH

Virus	Traitement curatif	Traitement préventif
CMV	Rétinite : Valganciclovir 900 mg x 2/j per os pendant 3 semaines Atteintes digestives : – Ganciclovir IV, 5 mg/kg x 2/j – Relais par valganciclovir 900 mg x 2/j pour 3 semaines au total, voire traitement oral d'emblée si peu de troubles digestifs Atteintes neurologiques : ganciclovir + foscavir IV 3 semaines	Cf. tableau 1
HSV	Herpès cutanéomuqueux simple : valaciclovir 1 g x 2/j, 7 à 10 j Herpès cutanéomuqueux grave ou extensif : aciclovir 5 mg/kg/8 h IV puis relais per os dès amélioration Atteinte viscérale : aciclovir 10 mg/kg/8 h x IV 14 à 21 j (21 jours pour encéphalite)	Pas de prophylaxie primaire Prophylaxie secondaire : valaciclovir 500 mg x 2/j seulement si épisodes multirécidivants et réévaluation tous les 6 mois
VZV	Varicelle : – Peu sévère et patient peu immunodéprimé : valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours – Forme sévère et/ou patient très immunodéprimé : aciclovir 10 mg/kg/8 heures IV initialement puis relais per os Forme viscérale : 10 à 15 (encéphalite) mg/kg/8 h IV x 14 à 21 jours Zona : <i>idem</i> varicelle	Pas de prophylaxie primaire Pas de prophylaxie secondaire

Grippe

Traitement curatif

Le Haut Conseil de santé publique (HCSP) recommande une utilisation ciblée des inhibiteurs de neuraminidase, quels que soient les antécédents vaccinaux, dans les situations suivantes [35] :

- en traitement curatif chez les PVVIH de 1 an et plus, symptomatiques durant la période de circulation des virus de la grippe saisonnière définie par les réseaux de surveillance. En effet, les PVVIH, quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique, sont ciblées par la vaccination et considérées comme à risque de complications. Cette recommandation est valable en cas de grossesse chez les patientes infectées par le VIH. L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test de confirmation virologique. Les deux médicaments disponibles sont l'oseltamivir (1 gélule à 75 mg 2 fois/jour chez l'adulte) ou le zanamivir (2 inhalations de 5 mg deux fois/jour chez l'adulte) pour une durée de 5 jours ;
- en traitement préemptif à doses curatives chez des PVVIH encore asymptomatiques mais jugées à risque élevé de complications grippales, en cas de contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Les contacts étroits, liés à une transmission de type gouttelettes, sont définis comme les personnes partageant le même lieu de vie que le cas index (par exemple famille, conjoint, même chambre d'hôpital). Le contact direct en face à face correspond à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement, d'une discussion ou d'un flirt.

Dans cette situation d'extension des indications de prescription de l'oseltamivir, la sensibilité des souches virales aux antiviraux doit être régulièrement surveillée par des prélèvements virologiques.

Les cas traités en ambulatoire justifient une surveillance pour s'assurer de l'absence d'aggravation dans les 48 heures suivant la consultation [39].

Un tableau clinique atypique ou sévère justifie un recours hospitalier rapide pour la réalisation d'examen complémentaires (dont un prélèvement nasal, pour confirmer le diagnostic de grippe), l'évaluation de la gravité, la mise en route d'un traitement antiviral spécifique et la recherche d'une complication. Un traitement curatif plus long (10 jours)

peut être justifié au cours des formes sévères et chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$).

Une suspicion de pneumonie doit impérativement amener à la réalisation rapide d'une radiographie pulmonaire. Chez les patients avec un diagnostic possible de grippe, l'antibiothérapie est indiquée en cas de complication bactérienne suspectée ou prouvée, notamment des voies respiratoires hautes ou basses. Dans cette situation, le choix de l'antibiothérapie prendra en compte l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires à la grippe saisonnière (*S. pneumoniae* et *S. aureus*) et reposera essentiellement, en première intention, sur la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique. L'alternative d'une fluoroquinolone antipneumococcique doit être mûrement réfléchie compte tenu du risque de retarder le diagnostic d'une éventuelle tuberculose et doit être réservée à l'intolérance vraie aux beta-lactamines. Une prise en charge hospitalière est impérative devant un tableau grave d'emblée ou d'évolution non satisfaisante sous antibiothérapie de première intention (réévaluation systématique 48 à 72 heures après l'initiation du traitement).

Prophylaxie (en dehors du vaccin)

En dehors des classiques recommandations comportementales et d'hygiène, il est recommandé par le HCSP pour les PVVIH non vaccinés vis-à-vis des virus grippaux, un traitement prophylactique en postexposition par les inhibiteurs de neuraminidase chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe. La posologie prophylactique d'oseltamivir est 1 gélule à 75 mg/jour chez l'adulte ; celle de zanamivir est de 2 inhalations de 5 mg une fois/jour chez l'adulte durant 10 jours.

Le vaccin antigrippal est recommandé chez tous les PVVIH (cf. section « Vaccinations »).

Infections fongiques

Cryptococcose

Traitement curatif

Le traitement se déroule en trois phases ; une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

Traitement d'induction

La prise en charge d'une cryptococcose chez un patient infecté par le VIH nécessite la réalisation d'un bilan d'extension, comprenant une hémoculture, une ponction lombaire, une culture d'urine et une radiographie thoracique. En cas de méningite, la mesure de la pression d'ouverture du LCR ainsi que la réalisation d'une imagerie cérébrale idéalement par résonance magnétique nucléaire sont recommandées.

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus ou titre antigénique dans le sérum $> 1/512$) repose sur l'amphotéricine B IV à la posologie de 1 mg/kg/j pendant au minimum deux semaines jusqu'à négativation des cultures initiales, associée à la flucytosine (5FC) per os à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) avec surveillance hématologique et monitoring thérapeutique (AI). La forme intraveineuse de flucytosine peut être utilisée en cas de forme sévère ou d'impossibilité d'administration orale. La mortalité est diminuée chez les patients traités par bithérapie AmB-5FC en comparaison à ceux traités par monothérapie.

Compte tenu de la meilleure tolérance rénale de l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) et en raison de son efficacité comparable à l'amphotéricine B au cours de la cryptococcose, la forme liposomale est désormais une alternative possible en première intention dans le traitement d'induction. Cette dernière est formellement recommandée en cas d'insuffisance rénale ou de prédisposition à une insuffisance rénale.

Si la pression d'ouverture du LCR est > 25 cm H₂O, il est recommandé d'effectuer une déplétion du LCR (20 à 30 ml), répétée (2 à 3 fois/semaine voire quotidienne pour maintenir une pression < 20 cm H₂O), et d'envisager une dérivation en cas d'échec. Les corticostéroïdes ou le mannitol ne sont pas recommandés. En l'absence de préexposition au fluconazole, les CMI du cryptocoque à la flucytosine et au fluconazole n'ont pas d'impact sur l'évolution clinique.

Deux schémas thérapeutiques alternatifs peuvent être proposés en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'une des molécules de l'association de référence : l'association amphotéricine B (0,7 mg/kg/j) – fluconazole (800 mg/j) (BI), ou l'association fluconazole 1 200 mg/j (en l'absence d'insuffisance rénale) + flucytosine (100 mg/kg/j) (BII). Il a été retrouvé une mortalité identique à court terme, mais pas à long terme avec l'association AmB + fluconazole vs AmB + 5 FC ; la première association est moins fongicide que la seconde).

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère (après avoir exclu une atteinte méningée), le fluconazole est utilisé en première intention (400 mg/j). Dans les pneumopathies graves ou en cas de charge fongique élevée (Ag sérique $\geq 1/512$), le traitement doit être analogue à celui de l'atteinte méningée. Il est recommandé de monitorer les concentrations de flucytosine par la mesure du pic.

Traitement de consolidation

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole per os (≥ 400 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines (AI). Le délai d'introduction des antirétroviraux est discuté ultérieurement [40-43].

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise (AI). Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole à la posologie de 400 mg/j avec surveillance des concentrations sériques, le voriconazole et l'amphotéricine B, par voie IV, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine peuvent être proposés.

Prophylaxie primaire

Il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

Dépistage de l'antigénémie cryptococcique

Lors du diagnostic d'infection par le VIH, la mesure de l'antigène cryptococcique dans le sérum doit être réalisée systématiquement si la numération des CD4 est inférieure à 100/mm³ avant de débiter un traitement antirétroviral. En cas de détection de l'antigénémie, le bilan mentionné ci-dessus sera réalisé. En l'absence de cryptococcose prouvée, un traitement par fluconazole (400 mg/j) sera initié jusqu'à restauration immunitaire (cf. tableau 1).

Infections à Candida

Traitement curatif

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Le traitement de première ligne de la candidose oropharyngée repose sur le fluconazole à la posologie de 100 mg/j pendant 7 à 14 jours (AI). La formulation en comprimé muco-adhésif du miconazole à appliquer sur la gencive une fois par jour ainsi que la solution orale d'itraconazole pendant 7 à 14 jours se sont également montrées efficaces et représentent une alternative possible (BI).

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg/j pendant 14 à 21 jours, éventuellement augmentée à 400 mg/j en cas d'échec clinique (AI). Il n'est pas nécessaire de pratiquer une endoscopie digestive si les patients ont une symptomatologie œsophagienne et des lésions de candidose oropharyngée. L'itraconazole, 200 mg/j en solution, est un traitement de deuxième intention (BI).

Dans les candidoses œsophagiennes ou oropharyngées réfractaires il est nécessaire de réaliser un prélèvement pour identifier l'espèce responsable et tester *in vitro* sa sensibilité au fluconazole. Peuvent être utilisés l'itraconazole en solution orale à jeun (200-600 mg/j) ou le posaconazole (400 mg X 2/j) à administrer avec un aliment gras (AII). Le voriconazole (CII) ou une echinocandine (AII) peuvent également être prescrits dans cette situation [44].

Prophylaxie secondaire

La prévention la plus efficace des rechutes est la restauration immunitaire induite par le traitement antirétroviral. Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun.

Mycoses endémiques

Histoplasmosse

Les régions de forte endémie sont les USA (Ohio, Mississipi), les Caraïbes (Haïti, Antilles) et l'Amérique latine (dont la Guyane, où l'histoplasmosse est une des IO les plus fréquentes). Il existe plusieurs foyers en Afrique équatoriale et en Asie. Chez les PVVIH, l'infection à *Histoplasma capsulatum* est disséminée dans 95 % des cas et classante Sida.

Traitement d'attaque

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines (AI). Un relais oral par itraconazole solution à jeun (à raison de 200 mg x 3/j pendant 3 j, puis 200 mg x 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué.

Dans les formes non sévères, la prescription d'itraconazole (même schéma) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 % des cas. La surveillance des concentrations sériques d'itraconazole est indispensable, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [45].

Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)

Le traitement d'entretien par l'itraconazole (200 mg/j) peut être interrompu quand celui-ci est prescrit depuis au moins un an, que les patients sont traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois et que les CD4 sont > 150/mm³ depuis au moins 6 mois.

Coccidioïdomycose

Coccidioides immitis ou *posadasii* est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Près de 80 % des PVVIH atteints de coccidioïdomycose ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extra-pulmonaire qui est une infection classante du Sida.

Traitement

Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j, posaconazole (à 800 mg/j)), puis un traitement d'entretien. Le voriconazole peut être une option thérapeutique dans les formes réfractaires. Dans les atteintes pulmonaires diffuses ou les atteintes disséminées, l'amphotéricine B (à 0,5 à 0,7 mg/kg) ou ses dérivés lipidiques sont utilisés jusqu'à amélioration, avec relais par un azolé.

En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (800 à 1 200 mg/j) à vie auquel certains associent de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : les ponctions lombaires peuvent être de quotidiennes à hebdomadaires. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires [46].

Paracoccidioïdomycose

Paracoccidioides brasiliensis est endémique en Amérique du Sud et centrale à l'exception de la Guyane, des Antilles et du Chili. La paracoccidioïdomycose reste cependant rare au cours de l'infection par le VIH

Traitement

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole à ≥ 200 mg/j.

Blastomycose

Blastomyces dermatitidis est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum*. La blastomycose reste rare chez les PVVIH.

Traitement

Chez les PVVIH, l'amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j) jusqu'à une dose totale de 1,5 à 2 gr semble efficace. Un relais est ensuite pris par itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

Pénicilliose

Penicillium marneffe est un champignon endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH et est devenue la troisième infection opportuniste après la tuberculose et la cryptococcose dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20 % des PVVIH. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de l'ordre de 20 %.

Traitement

Le traitement recommandé chez les PVVIH est l'amphotéricine B (0,6 mg/kg/j) pendant 15 jours puis itraconazole (200 mg 2 fois par jour) pendant 10 semaines. Un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg/j) doit ensuite être institué. L'itraconazole s'est avéré efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *P. marneffe* dans les zones d'endémie.

Tableau 5. Résumé des principales interactions antirétroviraux/antifongiques [47]

Antifongique	Antiviraux	Interaction
Azolés		Inhibent le CYP3A
	INNTI	Pouvoir inducteur INNTI, diminution concentration azolés, association non recommandée
	Maraviroc	Augmentation des concentrations de maraviroc
Itraconazole	IP/r	Augmentation des concentrations d'itraconazole
Voriconazole	Efavirenz	Diminution des concentrations de voriconazole > 50 % et augmentation des concentrations d'efavirenz => si pas d'alternative, suivi thérapeutique recommandé

Parasitoses intestinales

En dehors de l'isosporose (ainsi que la strongyloïdose, la giardiose et l'amoebose qui ne sont pas considérées comme des infections opportunistes et qui se traitent comme chez l'immunocompétent) pour laquelle un traitement reconnu efficace est disponible, les autres parasitoses opportunistes ne disposent pas de traitement d'efficacité prouvée. Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements est souvent faible avec peu d'études, sou-

vent anciennes, des effectifs modestes et des profils de patients hétérogènes. Seul la mise sous traitement antirétroviral apportera une sédation progressive et durable des symptômes (diarrhée principalement) par remontée de l'immunité. En dehors de l'isosporose, on ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire/secondaire en dehors des systèmes de filtration d'eau de haute performance, d'usage difficile au quotidien.

Tableau 6. Principales parasitoses intestinales chez les PVVIH

Parasitose	Traitement reconnu efficace (niveau de preuve)	Traitement possiblement/modérément efficace (niveau de preuve)	Commentaire
cryptosporidiose	0	– nitazoxanide * ≥ 1 g x 2/jour (A1) – azithromycine, rifaximine** (C2)	– * : ATU nominative – ** : études isolées, faibles effectifs, déficit immunitaire modéré – paromomycine : pas d'efficacité (grade A1)
microsporidiose – à <i>Encephalitozoon intestinalis</i> – à <i>Enterocytozoon bienersi</i>	0	– albendazole 400 mg x 2/j pendant 3 semaines (grade C2) – fumagilline *,** 20 mg x 3/j pendant 14 jours (B1)	– * ATU nominative ** : risque de thrombopénie et neutropénie
Isosporose	Cotrimoxazole* 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	– ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1) – pyriméthamine à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours (C2)	*traitement d'entretien par cotrimoxazole (160/800 mg x 3/semaine mais posologie croissante souvent nécessaire) tant que persiste le déficit immunitaire
Cyclosporose	Cotrimoxazole 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	– ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1)	

Leishmaniose viscérale

Traitement d'attaque

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine liposomale (BII). Bien qu'imparfaitement définies, on peut préconiser les modalités d'utilisation suivantes :

- pour l'amphotéricine B liposomale : 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38 – dose cumulée de 40 mg/kg) ;
- des doses cumulées plus faibles d'amphotéricine B (20-25 mg/kg) ont été utilisés avec succès en Inde mais les espèces (*L. donovani*) sont différentes de celles isolées en France (*L. infantum*) et les résultats ne sont donc pas forcément transposables ;
- pour l'amphotéricine B déoxycholate : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie ;
- l'antimoine n'est plus recommandé en première ligne car toxique et difficile à manier ; l'espèce *L. donovani* est fréquemment résistante à l'antimoine en Inde ;
- la miltéfosine a été peu évaluée au cours de l'infection par le VIH. Elle s'est avérée moins efficace que l'antimoine en Éthiopie où *L. donovani* est l'espèce majoritaire, mais permet d'obtenir une réponse dans certaines formes réfractaires en Europe.

Les données sur l'utilisation de la pentamidine au cours de l'infection par le VIH sont rares [48-50].

Traitement d'entretien

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression (AII); il repose sur la prescription toutes les 3 semaines d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg). Cette prophylaxie lorsqu'elle est prolongée expose à un risque toxique important, essentiellement rénal, et le rapport bénéfice-risque doit être régulièrement réévalué. La pentamidine (2-4 mg/kg/j IM ou IV) est également recommandée par l'OMS mais n'a pas fait l'objet d'évaluations et la dose cumulée maximale tolérée n'est pas connue. Elle pourrait être utile en cas de rechutes fréquentes malgré une prophylaxie par amphotéricine B (CIII).

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données, il semble possible d'interrompre la prophylaxie si les CD4 sont > 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité (AIII). La valeur prédictive négative de la recherche de leishmanie par PCR sur le sang paraît un élément décisionnel important.

Des formes chroniques réfractaires de leishmaniose viscérale associées à la persistance d'un déficit immunitaire profond malgré un bon contrôle de la charge virale VIH sont parfois observées. Leur prise en charge optimale n'est pas connue.

Infections sexuellement transmissibles (IST)

Ces dernières années ont été marquées par une recrudescence d'IST comme la syphilis, les gonococcies et plus récemment la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) rectale. Les PVVIH, majoritairement homosexuels masculins, représentent 15 % (gonococcies), 50 % (syphilis) à 90 % (LGV) des sujets atteints. Les praticiens doivent être sensibilisés à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affections, y compris dans leur présentation oropharyngée. Dans ce contexte, le risque important de transmission du VIH (multiplication du risque de 2 à 10 en cas d'ulcérations génitales) renforce la nécessité de campagnes de prévention et de dépistage.

Cela justifie également de proposer systématiquement une sérologie VIH devant une IST diagnostiquée chez un sujet de statut sérologique VIH non déterminé récemment.

Syphilis

Le dépistage sérologique de la syphilis est recommandé au décours de toute exposition sexuelle à risque et de façon régulière (au minimum annuel) chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, afin de pouvoir les traiter à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (datant de moins de 1 an, qu'il s'agisse d'une forme primaire – génitale ou buccale – secondaire ou latente précoce) et syphilis tardive (sérologie positive datant de plus d'un an, ou absence d'antériorité syphilitique), regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis, et syphilis latente tardive. Le ou les partenaires doivent également être examinés dans la mesure du possible. L'infection par le VIH a peu d'impact sur la présentation clinique de la syphilis précoce, en dehors de la présence plus fréquente d'ulcères multiples dans la syphilis primaire et d'une fréquence plus élevée de chancres génitaux dans les syphilis secondaires (formes primosecondaires).

L'absence de décroissance du titre du VDRL d'au moins un facteur 4 (c'est-à-dire au moins 2 dilutions; ex. 1/64 à 1/16) 6 mois après le traitement, ou l'apparition de signes cliniques spécifiques, doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou le plus souvent une nouvelle contamination. Il est alors recommandé de renouveler le traitement, bien qu'il existe une incertitude sur la signification pronostique d'une réponse sérologique insatisfaisante. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés, compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests. Dans ce cas, on

peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir ou d'un FTA Abs positif, pour traiter précocement.

La pratique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant une suspicion d'échec thérapeutique ou la présence de signes ophtalmologiques (uvéïte, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel) (AI). L'infection par le VIH ne justifie pas la réalisation systématique d'une PL devant toute syphilis secondaire. Pour certains, la pratique d'une PL est justifiée chez le VIH même asymptomatique en cas de taux de lymphocytes CD4 < 350/mm³ et/ou un VDRL (RPR) > à 1/32 (BII). Il n'y a pas de consensus au cours de la syphilis tardive : ponction lombaire systématique ou surveillance rapprochée avec recommandation de réaliser un examen ophtalmologique (lampe à fente et fond d'œil) (AIII) et neurologique soigneux à la recherche de signes même frustes incitant alors à la réalisation de la ponction. L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques. Les arguments pour une neurosyphilis sont : une hyperprotéïnorachie, une hypercytose (> 20 éléments/mm³) et/ou un VDRL positif ou un FTA-IgM positif dans le LCR (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 7. Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien

TPHA	VDRL ou FTA abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis ^a
+	-	Cas douteux ^b
-	-	Pas de neurosyphilis

^a Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

^b Possible sérologies faussement négatives dans le LCR ; se baser sur la clinique, la cytorachie et la protéïnorachie.

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH et les différentes situations sont résumées dans le tableau 8. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule de benzathine pénicilline G. Du point de vue de la tolérance, il n'y a pas d'intérêt à faire 2 injections de 1,2 x 10⁶ U dans chaque fesse plutôt qu'une seule injection de 2,4 x 10⁶ U dans une fesse (AI). Les macrolides, dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème (AI).

En cas d'absence de décroissance significative du titre du VDRL, le traitement recommandé est de 3 injections de benzathine pénicilline G de 2,4 x 10⁶ U en IM à 8 jours d'intervalle.

Le traitement de la syphilis tardive est également résumé dans le tableau 8 et l'attitude dépend de la présence ou non d'une atteinte neurologique [51-52].

Infections à gonocoques

Quinze pour cent des patients consultant pour une uréthrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche, dans le contexte de rapports buccogénitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoques présent dans plus de 20 % des cas et le plus souvent asymptomatique (AII). On recherchera également un foyer anorectal. On insiste sur l'importance de réaliser une culture avec antibiogramme du fait de la diffusion des résistances avec notamment l'apparition de résistances aux C3G.

Le traitement est résumé dans le tableau 8. La ciprofloxacine n'est plus indiquée du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (jusqu'à 50 %) (AII). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydiae* au traitement de la gonococcie (AI).

Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière des cas d'anorectites à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 chez des sujets homosexuels dont plus de 90 % sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent). On observe plus rarement une adénopathie inguinocroturale inflammatoire. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR pratiquée sur un écoulement purulent ou sur une ulcération et l'identification par typage d'un génovar L1, L2 ou L3. La sérologie *Chlamydia trachomatis* montre souvent des titres très élevés. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours (cf. tableau 8).

Autres infections à Chlamydia

Bien qu'elles ne soient pas plus fréquentes ou de présentation particulière chez les PVVIH, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicites à *Chlamydia*, à savoir azithromycine (1 gr) en monodose ou doxycycline (200 mg/j) en deux prises pendant 7 jours.

Condylomes anogénitaux

Les manifestations dues aux *Human papillomavirus* (HPV) sont abordées dans le chapitre «Cancers».

Conseils généraux

En dehors des conseils spécifiques à chaque infection, il est utile de rappeler que la prise en charge des IST doit permettre de :

- renouveler les conseils généraux de prévention sexuelle ;
- traiter les partenaires du cas index ;
- vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST et des hépatites virales A, B et C, en tenant compte des délais de séroconversion.

Tableau 8. Traitement des principales IST chez les PVVIH

Indication	Traitement	Reco
SYPHILIS		
Syphilis précoce	Benzathine pénicilline G (BPG), une seule injection IM de 2,4 MU.	AI
Syphilis précoce avec allergie à la pénicilline	Doxycycline, 100 mg x 2/j, pendant 14 jours ou induction de la tolérance à la pénicilline doit être réalisé en milieu hospitalier si allergie confirmée (prick test +).	AII
Syphilis avec signes neurologiques ou ophtalmologiques	Hospitalisation et PL (neurosyphilis) : perfusion IV de pénicilline G, 20 MU / jour, pendant 10 à 14 jours.	AI
	Ou Ceftriaxone 2 gr iv pendant 10 à 14 jours, mais moins bien validé.	AII
Syphilis tardive sans indication pour la PL ou avec PL normale	3 injections IM, à 1 semaine d'intervalle, de BPG.	AI
Neurosyphilis ou syphilis tardive, avec allergie à la pénicilline	Les cyclines ne sont pas recommandées et une induction de tolérance à la pénicilline doit être réalisée en milieu hospitalier si prick test +.	AIII
Grossesse	Seule la pénicilline est autorisée. En cas d'allergie, une désensibilisation sera réalisée. Syphilis précoce : certains auteurs (pas de consensus) recommandent 2 injections IM de 2,4 MU de BPG, à 1 semaine d'intervalle.	AIII

Indication	Traitement	Reco
GONOCOCCIE	- Ceftriaxone 500 mg IM DU Associée à un traitement anti- <i>Chlamydia trachomatis</i> Azithromycine 1 gr PO DU Ou doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 j	AI
	- Cefixime 400 mg PO DU	All
	- Spectimoycine 2 gr IM DU	All
NICOLAS-FAVRE	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 21 jours	All

PL : ponction lombaire ; BPG : benzathine-pénicilline G ; LCR : liquide céphalorachidien ; MU : million d'unité ; DU : dose unique.

Particularités chez la femme enceinte

Le tableau 9 résume les principaux traitements curatifs et prophylactiques recommandés en cours de grossesse.

Tableau 9. Traitement et prévention des principales infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH

Pathologie	Contexte	Propositions thérapeutiques classées
Infections bactériennes et mycobactériennes		
Pneumopathies bactériennes	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne Fluoroquinolones à partir du deuxième trimestre, en l'absence d'alternative
Infections digestives bactériennes	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne. Azithromycine possible. ¹ Cotrimoxazole possible après le premier trimestre avec supplémentation en acide folique 4 mg/j Fluoroquinolones après le premier trimestre, en l'absence d'alternative
<i>Clostridium difficile</i>	Traitement	Vancomycine PO en première ligne, ² métronidazole en deuxième ligne après le premier trimestre (posologies non modifiées)
Tuberculose	Traitement	Pas de spécificité dans la quadrithérapie de première ligne Adjonction systématique de B6 (25 mg/j) et adjonction de vitamine K au nouveau-né exposé à la rifampicine
<i>Mycobacterium avium</i> complex	Traitement	Pas de spécificité
	Prophylaxie	Pas de spécificité
Syphilis	Traitement	Syphilis récente < 1 an : certains proposent 2 injections IM de benzathine pénicilline G à une semaine d'intervalle Syphilis > 1 an : pas de spécificité Neurosyphilis : pénicilline G IV (20M U/j) (alternative ceftriaxone), indication à une désensibilisation chez la femme enceinte allergique Rq : surveillance foetale (échographie) et évaluation néonatale du risque de transmission
Neisseria gonorrhoeae	Traitement	Pas de spécificité
Urétrite et cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i>	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine ³ Contre-indication des tétracyclines
Bartonelloses	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine (<i>B. henselae</i>) ³ Contre-indication des tétracyclines

Pathologie	Contexte	Propositions thérapeutiques classées
Infections fongiques		
Pneumocystose	Traitement	Le cotrimoxazole reste la molécule de première attention, y compris au premier trimestre du fait de la morbidité maternelle. Chez des femmes enceintes exposées au premier trimestre, le triméthoprime a été associé à un surrisque de non-fermeture du tube neural et d'autres malformations, notamment cardiaques et urinaires. L'usage de posologies élevées d'acide folique, comme chez les femmes aux antécédents d'enfant avec non-fermeture du tube neural, pourrait être bénéfique dans cette situation et est proposé : 4 mg/j en cas de prise de TMP-SMZ. Indication du TMP-SMZ en cas de pneumocystose maternelle confirmée ou si CD4 < 200/mm ³ , et arrêt précoce du TMP-SMZ dès que les CD4 sont > 200/mm ³ . Rq : l'usage des corticoïdes est possible pendant la grossesse (surveillance accrue des glycémies au troisième trimestre). Pas de spécificité
	Prophylaxie	Pas de spécificité Adjonction systématique d'acide folique 4 mg/j en cas de prise de TMP-SMZ
Cryptococcose	Traitement	Induction (2 semaines minimum) : amphotéricine B liposomale ou deoxycholate sans 5FC Consolidation (8 semaines minimum) : poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. ⁴ Contre-indication du fluconazole au premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre, fluconazole avec surveillance fœtale Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
	Prophylaxie	⁴ Fluconazole à partir du deuxième trimestre
Candidose orale	Traitement	Privilégier un traitement local : miconazole. ⁴ En cas d'échec et passé le premier trimestre : fluconazole
Candidose œsophagienne	Traitement	Premier trimestre : amphotéricine B liposomale ou deoxycholate. Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B À partir du deuxième trimestre : ⁴ fluconazole
Histoplasmose	Traitement	Attaque : amphotéricine B liposomale. Entretien : poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. ⁵ En l'absence d'alternative maternelle, après le premier trimestre, itraconazole, avec surveillance fœtale Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
Coccidioïdomycose	Traitement	³ Forme méningée : itraconazole à partir du deuxième trimestre Forme non méningée : amphotéricine B liposomale au premier trimestre, à poursuivre en fonction de la tolérance maternelle. ⁵ En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre : itraconazole Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine
Toxoplasmose cérébrale	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j) Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale
	Prophylaxie	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j)
Cryptosporidiose	Traitement	Au premier trimestre privilégier l'azithromycine Aux deuxième et troisième trimestres : ⁴ Nitazoxanide si symptômes maternels sévères, sinon azithromycine ou rifaximine
Microsporidiose	Traitement	Introduction précoce du traitement antirétroviral
Isosporose Cyclospore	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j) ⁴ Fluoroquinolones seulement à partir du deuxième trimestre et en l'absence d'alternative
Leishmaniose viscérale	Traitement	L'amphotéricine B liposomale est la seule option en traitement d'attaque et d'entretien Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B

Pathologie	Contexte	Propositions thérapeutiques classées
Infections virales		
Rétinite ou autre localisation viscérale sévère à CMV	Traitement	² Valganciclovir ou ganciclovir avec surveillance fœtale (<i>hydrops fetalis</i>), éventuellement associé à des injections intravitréennes de ganciclovir selon l'indication ophtalmologique
Herpes simplex virus	Traitement	Pas de spécificité Évaluation du risque de transmission périnatale en fonction du terme
	Prophylaxie	Pas de spécificité
Varicelle et zona	Traitement	Pas de spécificité Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale si varicelle dans les 20 premières semaines d'aménorrhée, évaluation du risque de varicelle néonatale sévère si varicelle dans les 3 dernières semaines avant le terme
Grippe	Traitement	Pas de spécificité

¹ Triméthoprime : excès de non-fermeture du tube neural et de malformations cardiaques et orales si exposition T1. L'acide folique réduit partiellement le surrisque de non-fermeture du tube neural en cas d'exposition dans les 10 premières semaines de grossesse. Sulfamides : risque théorique d'ictère néonatal accru par déplacement de la bilirubine si administration en peri-partum, mais aucun cas rapporté.

² Métronidazole : mutagène chez la bactérie, carcinogène chez le rongeur. À éviter au premier trimestre. Usage possible après le premier trimestre (recommandé dans le traitement des vaginoses et des infections à *Trichomonas vaginalis*)

³ Tétracyclines : coloration jaune des dents de lait, toxicité hépatique maternelle. Usage possible au premier trimestre. Contre-indiqué aux deuxième et troisième trimestres.

⁴ Fluconazole : démontré tératogène chez l'homme dans des prescriptions à forte dose (>150 mg/j) pour une durée prolongée (plusieurs semaines ou plus) : tableau polymalformatif. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

⁵ Itraconazole : Embryofœtotoxique chez le rat ; pas de tératogénicité humaines connue. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

⁶ Nitazoxanide : Pas de toxicité animale. Pas de données humaines. Ne pas utiliser au premier trimestre. Utiliser après le premier trimestre si le bénéfice maternel dépasse le risque fœtal.

⁷ Valganciclovir et ganciclovir : le ganciclovir présente une embryotoxicité chez le rat et le lapin, une tératogénicité chez le lapin, il est carcinogène et associé à des troubles de la spermatogénèse chez la souris. Six observations cliniques isolées d'administration chez des femmes enceintes aux premier, deuxième et troisième trimestres n'ont pas montré de toxicité fœtale particulière. Les données concernant le foscarniv sont encore plus limitées : il est tératogène chez le lapin, son utilisation n'a été rapportée qu'une seule fois chez la femme enceinte. Le cidofovir est également embryofœtotoxique et tératogène chez le rat et le lapin. Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte.

1. www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf

2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th Edition : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

3. <http://www.lecrat.org/>

Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes ?

Dans les suites d'une infection opportuniste (IO), la mise sous antirétroviraux (ARV) expose, outre le risque toxique lié aux interactions entre les traitements de l'IO et les ARV, au risque de syndrome inflammatoire de restauration immune (IRIS). Ce risque est d'autant plus élevé que l'introduction des ARV est précoce. Toutefois, l'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, tout particulièrement lorsque les CD4 sont < 50/mm³. Plusieurs essais cliniques ont permis de résoudre en grande partie ce dilemme (cf. tableau 10).

Les ARV doivent être débutés dans les deux semaines qui suivent la mise en œuvre du traitement de l'IO dans la plupart des cas (A1). Cette introduction précoce a été associée à une diminution de la progression clinique dans plusieurs essais thérapeutiques, y compris dans la tuberculose en cas de CD4 < 50/mm³ (cf. *supra*). Il convient cependant de tenir compte de la coprescription de sulfamides dont les accidents immuno-allergiques surviennent avec un pic de fréquence vers le 10^e jour. Lorsqu'il n'y a pas de traitement spécifique efficace de l'IO (LEMP, cryptosporidiose), le traitement ARV doit être introduit dès que possible dans le but de favoriser la restauration immunitaire seule capable de contrôler l'infection (AIII) [53].

En cas de tuberculose, l'introduction des ARV peut toutefois être différée jusqu'à un mois lorsque les CD4 sont > 50/mm³ et ce dans le but de diminuer le risque d'IRIS particulièrement élevé au cours de cette IO (A1). En cas de méningite tuberculeuse, les IRIS sont fréquents et graves, et leur incidence pourrait être théoriquement diminuée par une intro-

duction retardée des ARV, notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque d'IRIS comme la culture positive du LCR. Un essai randomisé réalisé au Vietnam chez 253 patients atteints de méningite tuberculeuse a montré que l'initiation des ARV deux mois après celle des antituberculeux n'augmentait pas le risque de décès en comparaison avec une initiation immédiate mais diminuait le risque d'effets indésirables graves des traitements. L'introduction des ARV ne doit toutefois pas être trop tardive. Ainsi, dans une étude observationnelle menée en Afrique du Sud, l'introduction des ARV en médiane 42 jours après la ponction lombaire diagnostique, diminuait de 70 % le risque de décès par rapport à une introduction plus de 6 mois après l'initiation des antituberculeux. La question reste donc sans réponse précise actuellement pour les méningites tuberculeuses.

En l'absence d'autres données, il paraît donc raisonnable d'attendre au moins 4 semaines sous réserve d'une amélioration clinique et biologique de la méningite tuberculeuse avant d'introduire les ARV sous réserve d'une surveillance étroite afin de ne pas méconnaître une autre IO surajoutée (BIII) [54-59].

En cas de cryptococcose neuroméningée, les IRIS sont également fréquents et graves et sont plus fréquents en cas d'initiation précoce des ARV. Dans un essai randomisé conduit au Zimbabwe où la cryptococcose neuroméningée était traitée par fluconazole 800 mg/jour, un traitement fongistatique très insuffisant, la mortalité était significativement plus élevée (82 %) chez les patients qui initiaient le traitement ARV 3 jours après celui de la cryptococcose *versus* 37 % dans le bras où les ARV étaient introduits après dix semaines. Des résultats similaires ont été obtenus dans un essai plus large conduit en Afrique du Sud et en Ouganda et comprenant un traitement fongicide de la cryptococcose par amphotéricine B et fluconazole. Dans cette étude, la mortalité était de 45 % chez les patients randomisés pour initier les ARV 7 à 11 jours après le traitement de la cryptococcose *versus* 30 % dans le bras où les ARV étaient introduits à 5 semaines. Cet essai a été interrompu prématurément à la demande du comité indépendant de surveillance. L'introduction précoce des ARV entraînait une surmortalité principalement chez les sujets ayant une vigilance altérée ou une cytorachie basse à l'inclusion, mais elle n'apportait pas de bénéfice clinique chez ceux ayant une vigilance normale. Il semble donc préférable d'attendre au moins quatre semaines de traitement antifongique bien conduit et avec une disparition des signes de souffrance cérébrale, en particulier chez ceux ayant des critères initiaux de sévérité, ou bien la fin du traitement d'attaque de la cryptococcose lorsque celui-ci, pour des raisons logistiques, ne comporte pas d'amphotéricine B (AII/BIII) [60-62].

Enfin, pour les PVVIH admis en réanimation (quelle que soit la cause), il y a un bénéfice démontré d'introduire le traitement antirétroviral lors du séjour en réanimation [63].

Tableau 10. Quand introduire les antirétroviraux au cours du traitement d'une infection opportuniste ?

IO	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO	Force de la recommandation
Tuberculose (sauf méningite)		
CD4 < 50/mm ³	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm ³	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII
Cryptococcose neuroméningée *		
traitement comprenant de l'amphotéricine B	≥ 4 semaines	AII
traitement ne comportant pas d'amphotéricine B	Fin du traitement d'attaque	BIII
Autres IO	≤ 2 semaines	AI

Abréviations : IO : infection opportuniste; ARV : antirétroviraux.

*Il est recommandé de se guider sur l'amélioration de la pression du LCR et la négativation des cultures fongiques du LCR (BII).

Syndrome inflammatoire de restauration immune

(IRIS selon la terminologie anglo-saxonne) [64-73].

Définition et diagnostic

Au cours de l'infection par le VIH, les antirétroviraux permettent une restauration, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes. Cette restauration immune peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS.

De façon schématique, on peut distinguer **trois formes d'IRIS** :

- **forme paradoxale** : dans le cas d'une IO révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'IO permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immune vis-à-vis d'antigènes microbiens ;
- **forme « infectieuse »** : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immune dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'IO est alors porté alors que le nombre de CD4 peut être élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée ;
- **forme « auto-immune »** : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires (sarcoïdose) ou auto-immunes (thyroïdite) peut être observée après le début des antirétroviraux.

Les manifestations de l'IRIS sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (encadré) et qui reste difficile. Dans le cadre de la tuberculose et de la cryptococose, des critères cliniques ont été développés en situation de ressources limitées et sont facilement applicables. La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans tomber dans l'excès d'explorations invasives ou au contraire d'affirmer trop rapidement cette hypothèse et de débiter une corticothérapie potentiellement dangereuse en cas d'erreur diagnostique. Dans le cas de patients traités pour une tuberculose, la survenue d'une aggravation clinique après l'introduction du traitement antirétroviral n'est en rapport avec un IRIS que dans 18-42 % des cas. D'autres étiologies sont donc à éliminer (infection opportuniste, infection nosocomiale, toxicité médicamenteuse, tuberculose résistante).

Critères diagnostiques d'IRIS :

1. apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN-VIH > 1 log copies/mL). augmentation habituelle des CD4, mais non constante ;
2. manifestations cliniques inflammatoires et atypiques ;
3. manifestations non expliquées par :
 - a. infection nouvellement acquise,
 - b. échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, non-observance, interaction médicamenteuse, malabsorption),
 - c. effet indésirable des traitements,
 - d. autre cause (infections, tumeurs...).

Définition internationale IRIS au cours de la tuberculose (réaction paradoxale) chez les PVVIH

Diagnostic de tuberculose et réponse initiale au traitement antituberculeux (sauf si traitement antirétroviral introduit < 2 sem.).

Critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement antirétroviral) : au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs :

- critères majeurs : apparition ou aggravation :
 - atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite),
 - signes radiologiques évocateurs de tuberculose,
 - atteinte du système nerveux central (méningite, tuberculome, déficit focal)
 - épanchement d'une séreuse ;
- critères mineurs : apparition ou aggravation :
 - signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes),
 - signes respiratoires (toux, dyspnée, stridor),
 - douleurs abdominales avec ascite, adénopathies abdominales, hépatosplénomégalie.

Exclusion des explications alternatives si possible :

- échec du traitement antituberculeux avec résistance documentée ;
- mauvaise observance du traitement antituberculeux ;
- autre infection opportuniste ou cancer ;
- toxicité médicamenteuse.

IRIS probable si explications alternatives non exclues, IRIS confirmé si évolution favorable sans changement de traitement antituberculeux ou antirétroviral.

Aspects cliniques

L'IRIS est un syndrome fréquent retrouvé chez 16 % des patients d'une cohorte de 13 103 patients débutant un traitement antirétroviral, certaines étiologies restant controversées (cf. tableau 11).

Mycobacterium tuberculosis est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS paradoxal. L'IRIS est observé chez un tiers des patients, en médiane 2 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients traités pour une tuberculose. Les principales manifestations sont l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies, la réapparition d'une fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'anomalies radiographiques pulmonaires. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives...) sont rapportées dans 10 % des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives.

Cryptococcus neoformans : la fréquence de l'IRIS paradoxal varie de 8 % à 31 % selon les études. Les manifestations surviennent en médiane 3 mois après l'introduction des antirétroviraux chez des patients traités pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition d'une méningite aseptique, de fièvre et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles.

Tableau 11. Fréquence des IRIS selon les étiologies

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	Incidence d'IRIS rapporté	Méta-analyse 13103 patients
Fréquent	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8-45 %	16,7 %
	<i>Mycobacterium avium</i> complex	35 %	
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	8-31 %	19,5 %
	Cytomégalovirus	18-62 %	37,7 %
Peu fréquent	<i>Pneumocystis jirovecii</i>		
	JC virus	5-19 %	16,7 %
	VZV	16 %	12,2 %
	Kaposi		6,4 %

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	Incidence d'IRIS rapporté	Méta-analyse 13103 patients
Rare	Papilloma virus Hépatite virales B et C, Leishmaniose, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> Sarcoidose, thyroïdite	cas cliniques	
Discuté	HIV, BK virus, HTLV, EBV, HSV, <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	cas cliniques	

Facteurs de risque

Des études rétrospectives, concernant le plus souvent l'IRIS au cours de la tuberculose, ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un IRIS :

- immunodépression initiale (CD4 < 50-100/mm³);
- dissémination de l'infection opportuniste;
- début précoce des antirétroviraux après le début du traitement d'une IO;
- cellularité importante et culture positive avant le début des antirétroviraux dans le cas des méningites tuberculeuses et au contraire absence de réaction méningée (cellules <25 mm³ et protéinorachie <0,5 g/L) dans les méningites à cryptocoque.

Certains paramètres évocateurs d'IRIS pourraient aider au diagnostic :

- conversion de l'IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose;
- augmentation du % de CD4 et du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux;
- baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/mL).

Pronostic de l'IRIS

Chez les patients débutant un traitement antirétroviral, la part de la mortalité globale attribuable aux IRIS a été estimée à 0,7 % dans une étude en Afrique du Sud. Elle est liée à des infections latentes du système nerveux central (SNC) démasquées par le traitement antirétroviral. La mortalité au cours de l'IRIS lié à la tuberculose est faible (1 % à 3,7 %) voire nulle avec une prise en charge adaptée. La mortalité attribuable à l'IRIS est l'apanage des atteintes du système nerveux, et peut atteindre 17 % au cours de la tuberculose et 30 à 66 % au cours de la cryptococcose. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS est excellente, similaire à celle des patients n'ayant pas eu d'IO.

Traitement curatif

Une fois le diagnostic d'IRIS et de son étiologie confirmés, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques limitent les recommandations thérapeutiques :

- poursuite des antirétroviraux, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital (AIII);
- poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS (AII);
- en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter de :
 - a. l'abstention thérapeutique ou du traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique),
 - b. la corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) pour une durée courte (2-4 semaines) est recommandée (bien que non évaluée) dans les IRIS graves liées aux mycobactéries et aux mycoses systémiques (atteinte SNC, détresse respiratoire...) (AII). On pèsera le risque d'infections, en particulier à CMV chez les patients les plus immunodéprimés et on réalisera un traitement préventif d'une anguillulose pour les patients ayant vécu en zone d'endémie.

L'usage des corticoïdes dans les IRIS liés aux infections virales est délétère et contre-indique leur utilisation sauf situations exceptionnelles (ex. : LEMP avec effet de masse) (AII).

Dans les IRIS non graves liés à la tuberculose, une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines puis arrêt, a montré un impact significatif sur la durée d'hospitalisation et la durée des manifestations dans un essai prospectif randomisé contre placebo en Afrique du Sud. L'intérêt des corticoïdes semble néanmoins limité, l'IRIS ayant rechuté dans 20 % des cas à l'arrêt de la corticothérapie et l'évolution à 3 mois des patients n'étant pas différente qu'ils aient reçu ou non une corticothérapie. Le principal intérêt dans la corticothérapie semble l'évolution plus rapidement favorable. Le rapport bénéfice risque est d'autant plus important à discuter que le pronostic spontané de l'IRIS au cours de la tuberculose est favorable.

c. Les ponctions lombaires soustractives sont recommandées pour les IRIS associés aux méningites à cryptocoques compliqués d'hypertension intracrânienne. Des gestes chirurgicaux peuvent être proposés si la situation clinique le nécessite.

Traitement préventif

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une IO pauci-symptomatique avant l'introduction des antirétroviraux (*cf. supra*). L'utilisation d'une corticothérapie préventive associée au traitement antirétroviral chez les patients traités pour une tuberculose n'est pas justifiée même si un effet non significatif a été montré et qu'elle a été utilisée en prévention de rechutes d'IRIS après arrêt et réintroduction d'antirétroviraux. L'utilisation des propriétés immunomodulatrices des anti-CCR5 n'a pas montré d'efficacité pour la prévention de l'IRIS dans un essai randomisé.

Voyages

Encore plus que pour tout voyageur, une consultation médicale avant le départ permet de juger de sa faisabilité (en règle pas de restriction si > 350 CD4/mm³, limitation dans le temps si < 200 CD4/mm³), des précautions spécifiques liées à l'infection par le VIH, et des préventions (chimioprophylaxie, vaccinations, conseils...) propres à tout voyage notamment en zone à risque sanitaire.

Pour les séjours courts il n'y a pratiquement plus de pays où persiste une discrimination à l'entrée des PVVIH ce qui n'est pas encore partout le cas pour des séjours prolongés ou pour une expatriation (information Sida info service, 0800 840 800). Dans la mesure du possible, il est souhaitable de donner au patient les coordonnées d'une équipe médicale spécialisée sur place en cas de problème de santé. Un contrat d'assistance (soins sur place et rapatriement) est recommandé en vérifiant que l'infection par le VIH ne soit pas une clause d'exclusion. Pour les voyages en Europe, les formulaires E111/112 ont été remplacés par la carte européenne d'assurance-maladie d'une validité de 1 an à demander à sa CPAM. Le patient doit partir avec tout son traitement, réparti dans l'avion entre bagages à soute et de cabine, pour la durée du séjour en prévoyant 1 à 2 semaines de plus en cas de retour décalé. Une ordonnance comportant les DCI est souhaitable. Pour les séjours dépassant 1 mois, il faut mentionner sur les ordonnances «séjour à l'étranger : à délivrer en 1 fois pour X mois», la durée maximum ne pouvant dépasser 6 mois (circulaire CNAM CIR-19/2009), certaines caisses demandant une validation par leurs services au préalable. Globalement les risques semblent peu différents par rapport aux autres voyageurs en dehors des problèmes cutanés (prévention solaire) et peut-être respiratoires et digestifs.

Les moyens de prévention sont les mêmes que pour les autres voyageurs avec un renforcement de la prévention du paludisme qui semble plus fréquent et surtout plus grave chez les PVVIH (d'autant plus que des CD4 sont bas). Le risque de transmission du VIH et d'autres IST doit rester à l'esprit du voyageur, justifiant l'usage de préservatifs et l'indélectabilité de la charge virale. Les indications des vaccins sont superposables à celles des autres voyageurs, le vaccin contre la fièvre jaune étant possible au-delà de 200 CD4/mm³.

Les interactions entre les antirétroviraux et les antipaludiques existent mais semblent avoir un impact clinique limité, ne justifiant pas d'adaptation des doses (BII) [74-77].

Vaccinations

Voir références 78 à 88.

Les PVVIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, grippe notamment). Ces personnes 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, les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru par rapport à la population générale.

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et/ou lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et *a fortiori* inférieur à 200/mm³. La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez la personne immunocompétente.

La stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, en particulier chez les patients non traités mais semble-t-il, sans conséquence clinique péjorative.

Chez les enfants pris en charge pour une infection par le VIH, le schéma de vaccination est celui de la population générale à l'exception du BCG qui est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Le Haut Conseil de santé publique a récemment élaboré des recommandations (disponibles sur le site de l'HCSP) concernant la vaccination des personnes immunodéprimées, dont l'essentiel a été repris dans ce paragraphe.

Vaccins inactivés et sous-unitaires

Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale. Pour la primovaccination, le schéma consiste en un schéma renforcé par 3 injections d'un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Les rappels doivent être effectués tous les 10 ans.

Vaccination contre l'hépatite B

Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée également chez toutes les personnes adultes infectées par le VIH sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse au schéma vaccinal standard (trois doses intramusculaires (IM)) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, **un schéma vaccinal renforcé (quatre doubles doses (soit 40 microgrammes) IM administrées à J0, M1, M2 et M6) est recommandé chez l'adulte**, en particulier chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse (sexe masculin, âge > 40 ans, fumeurs, charge virale VIH détectable).

À tout âge chez les PVVIH, il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non-réponse à la vaccination selon le schéma antérieurement proposé (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires (10 microgrammes chez l'enfant, 20 microgrammes chez l'adulte) doivent être administrées avec un intervalle de 1 à 2 mois entre chaque injection et avec un dosage des anticorps anti-HBs quatre à huit semaines après chaque injection, et ce, jusqu'à obtention d'un titre protecteur (au maximum trois injections supplémentaires). L'utilisation d'un schéma à doubles doses chez les patients non répondeurs à un premier schéma vaccinal est en cours d'évaluation dans un essai randomisé (ANRS HB04) dont les résultats devraient être disponibles avant la fin de l'année 2013. Chez les non-répondeurs à au moins 6 injections vaccinales et sous traitement ARV, il est proposé d'intégrer le ténofovir dans le traitement ARV du patient si ce médicament n'en fait pas déjà partie. (BIII)

Chez les patients répondeurs à la vaccination, un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de chute du titre d'anticorps anti-HBs en dessous du titre protecteur de 10 mUI/ml.

Chez les patients non répondeurs à la vaccination, un contrôle annuel des marqueurs de l'hépatite B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être réalisé afin de dépister une éventuelle infection.

Chez les personnes présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnestic (dosage des anticorps anti-HBs); en cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN VHB détectable, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients.

Vaccination contre l'hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA (IgG anti-VHA négatifs), en cas de co-infection par le VHC ou le VHB, d'hépatopathie chronique et chez les patients à risque d'exposition (HSH, usagers de drogues intraveineuses et en cas de voyages en zone d'endémie).

Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm³. Chez l'adulte, dans une étude réalisée en France, une séroconversion était obtenue chez seulement 39 % des patients après une dose de vaccin [36]. Chez l'enfant, une étude thaïlandaise réalisée chez des enfants traités (selon l'âge, CD4 > 15 % ou > 200/mm³), le taux de séroconversion était de 68,6 % après une dose de vaccin. Ces données montrent la nécessité d'administrer au moins deux doses de vaccin et de contrôler la séroconversion après la deuxième injection afin d'administrer une troisième dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

Chez les PVVIH, l'incidence des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est supérieure à celle de la population générale. Les principaux facteurs de risque sont l'usage de drogues intraveineuses, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou des CD4 < 500/mm³. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué mais reste supérieure à celle observée en l'absence d'infection VIH. La mortalité de ces infections reste élevée.

Ces données sont en faveur d'une vaccination antipneumococcique systématique chez les PVVIH.

Les données d'efficacité clinique de la vaccination avec le vaccin polysidique non conjugué sont hétérogènes. Dans une étude cas-témoins, en analyse multivariée, la vaccination apparaît comme protectrice vis-à-vis des infections à pneumocoque y compris chez les patients les plus immunodéprimés. Dans une étude ancienne réalisée avec le vaccin polysidique non conjugué, il n'avait pas été montré de diminution du risque d'infection chez les personnes vaccinées par comparaison avec les personnes non vaccinées. Une méta-analyse récente des études évaluant l'efficacité clinique du vaccin polysidique non conjugué chez les adultes infectés par le VIH n'apporte pas la preuve formelle d'une réduction des pneumopathies et des infections à pneumocoque.

L'immunogénicité du vaccin polysidique non conjugué peut être augmentée par l'administration un mois auparavant d'une dose de vaccin conjugué.

Un schéma de vaccination par deux doses de vaccin conjugué (7 valences) a montré son efficacité en prophylaxie secondaire des infections pneumococciques dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée au Malawi dans une population d'adultes infectés par le VIH, permettant une réduction de 74 % des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 6A dans le groupe vacciné. Aucune des études réalisées avec les différents vaccins pneumococciques n'a mis en évidence de problème de tolérance ou d'impact défavorable sur l'évolution de la maladie dans cette population.

Actuellement, les données publiées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin polysidique 23-valent par rapport au risque d'hyporéponse lié à l'absence de conjugaison de ce vaccin. Étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de 2 mois entre les deux. Les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans l'avenir en fonction des données disponibles.

La vaccination antipneumococcique est recommandée chez tous les PVVIH selon les schémas vaccinaux suivants :

- **pour les nourrissons et les enfants avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans ;
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent ;
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes** : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après le vaccin conjugué 13-valent.

L'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait actuellement hors AMM (alors qu'il y a une AMM au-delà de 50 ans).

À ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander une modalité précise d'injections supplémentaires.

Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les PVVIH. Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité. Des études épidémiologiques américaines conduites avant l'ère des multithérapies antirétrovirales avaient objectivé une majoration des hospitalisations et une surmortalité par pneumonie en période d'épidémie grippale chez les patients au stade de Sida [29,30]. 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.

L'immunogénicité de la vaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³ ou une charge virale élevée.

Les études qui ont évalué l'efficacité clinique du vaccin grippal dans cette population sont peu nombreuses mais sont en faveur d'une efficacité clinique du vaccin, avec une réduction du risque relatif de l'ordre de 60 à 70 %. Un essai randomisé conduit en Afrique en 2008, montre une réduction du risque de 75,5 % dans une population d'adultes infectés par le VIH ayant plus de 100 CD4 et sans comorbidité associée.

L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être parfois responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4.

La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les PVVIH.

La vaccination sera réalisée exclusivement par le vaccin inactivé :

- chez les enfants de moins de 2 ans ;
- chez ceux de plus de 2 ans ayant respectivement un taux de CD4 inférieur à 20 % (enfants entre 24 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou inférieur à 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans) ;
- chez l'adulte.

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) de séro groupe non B

Les infections invasives à méningocoque ne sont pas plus fréquentes chez les PVVIH.

Les données sur l'immunogénicité du vaccin méningococcique C monovalent chez les personnes ayant une infection par le VIH sont limitées. Chez ces patients, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse anticorps protectrice suffisante chez tous les sujets.

Un essai d'immunogénicité mené chez des grands enfants et des jeunes adultes infectés par le VIH, avec le vaccin quadrivalent conjugué A, C, Y, W135 montre des taux de réponse de 68 %, 52 %, 73 %, et 63 % respectivement pour les sérogroupes A, C, W135, et Y. Ces taux sont plus faibles que ceux observés chez des personnes non infectées.

En cas d'infection par le VIH, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale à savoir une injection d'un vaccin méningococcique C conjugué chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec un rattrapage de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un schéma à une dose.

Le vaccin quadrivalent conjugué A, C, Y, W135 sera utilisé à partir de l'âge de 1 an en cas d'asplénie fonctionnelle ou anatomique ou de déficit en complément ou en properdine.

Vaccination contre les infections à papillomavirus

Deux vaccins préventifs existent contre l'infection par les HPV, un bivalent (actif contre les HPV 16 et 18) et un quadrivalent (actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11). Les deux vaccins nécessitent trois injections sur un intervalle de 6 mois. Ils sont conçus pour protéger contre l'infection persistante et les lésions associées aux HPV 16 et 18 retrouvés dans 70 % des cancers du col utérin. Le vaccin quadrivalent protège également contre les génotypes à faible risque 6 et 11, retrouvés dans les condylomes. Chez les femmes, l'efficacité des vaccins a été démontrée contre les lésions cervicales précancéreuses avec les deux vaccins et contre l'infection anale avec le vaccin bivalent seulement.

Les deux vaccins sont basés sur des particules HPV-virus-like (VLPs) générés par la synthèse *in vitro* de protéines L1. Les VLP induisent des titres élevés d'anticorps neutralisants spécifiques du génotype après injection parentérale.

En France, la vaccination est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et une mesure de rattrapage est proposée aux jeunes filles de 15 à 19 ans. Aucune recommandation n'est établie en Europe dans la population masculine. Le vaccin quadrivalent a reçu un avis favorable pour son utilisation chez les jeunes garçons aux États-Unis, au Canada et en Australie. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité des deux vaccins chez les PVVIH. Ceux-ci sont cependant recommandés dans ce contexte aux USA.

Plusieurs essais de tolérance et d'immunogénicité sont maintenant complétés chez les PVVIH, enfant, HSH et femmes. Ils montrent tous que le vaccin quadrivalent est sans danger et bien toléré et que des anticorps sont détectés contre les HPV6, 11, et 16 chez plus de 90 % des vaccinés 7 mois après l'initiation de la vaccination. Par contre, le taux de séroconversion est toujours moindre pour l'HPV18. Les titres d'anticorps observés sont significativement inférieurs à ceux d'individus immunocompétents et il est estimé que la moitié des enfants vaccinés pourraient avoir perdu leur réponse en anticorps contre les génotypes vaccinaux 4 à 5 ans après la vaccination.

Ainsi, si les vaccins semblent bien tolérés, on ne sait rien de leur efficacité qui devra être évaluée avant de pouvoir établir des recommandations.

Vaccins vivants atténués

Seuils de CD4 contre-indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués (hors BCG qui est contre-indiqué quels que soient les CD4) :

- < 25 % pour l'enfant âgé de moins de 12 mois
- < 20 % pour l'enfant entre 12 et 35 mois
- < 15 % pour l'enfant entre 36 et 59 mois
- < 200/mm³ pour l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte

Vaccination contre la tuberculose

Le BCG est contre-indiqué chez l'adulte et chez l'enfant infecté par le VIH en raison du risque de «bécégite» locorégionale ou généralisée.

La contre-indication du BCG peut être certifiée, notamment pour les professionnels de santé.

En cas d'exposition au bacille tuberculeux, les PVVIH, en particulier les enfants, doivent bénéficier d'une surveillance renforcée et dans certains cas de la mise en route d'une chimioprophylaxie antituberculeuse.

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

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Depuis 2008, une recrudescence de la rougeole en France est constatée en particulier parmi les adultes âgés de plus de 20 ans et les enfants avant l'âge de 1 an. Dix patients sont décédés de rougeole en France entre 2008 et 2011, dont 7 présentaient une immunodépression (1 PVVIH).

La vaccination est contre-indiquée en cas d'immunodépression définie par un nombre de CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Les immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de rougeole.

Si les CD4 sont supérieurs aux seuils ci-dessus, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale.

L'immunogénicité du vaccin contre la rougeole est diminuée chez les PVVIH.

Pour les femmes infectées par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, en âge d'avoir des enfants, et dont la sérologie rubéole est négative, une injection du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole est recommandée avec un contrôle de la sérologie rubéole après vaccination.

En cas de non-réponse après vaccination, une seconde injection est recommandée. Il n'y a pas lieu de faire plus de deux injections. Chez les femmes également séronégatives pour la rougeole, deux doses seront réalisées.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

En cas d'exposition à la rougeole, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de rougeole et n'ayant pas reçu deux doses de vaccin rougeole, à la condition que leurs CD4 soient supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré.

Vaccination contre la fièvre jaune

Cette vaccination est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

Le risque de survenue de maladie postvaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les patients ayant des CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Le titrage des anticorps anti-amarielle peut au besoin être réalisé, au cas par cas, en cas de contre-indication au vaccin.

L'immunogénicité du vaccin est diminuée chez les PVVIH, ce qui peut justifier un contrôle de la sérologie postvaccinale.

Vaccination contre la varicelle et le zona

La vaccination contre la varicelle est bien tolérée et immunogène chez l'enfant infecté par le VIH ayant des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré.

Une étude a montré son efficacité clinique dans la prévention de la varicelle et du zona chez des enfants infectés par le VIH. Il n'y a pas de données publiées sur la vaccination contre la varicelle des adultes infectés par le VIH.

Chez l'enfant infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle.

Chez les adolescents et les adultes n'ayant pas d'antécédents de varicelle, une sérologie virus zona varicelle (VZV) doit être réalisée pour rechercher une immunité.

Chez les sujets dont la sérologie VZV (IgG) est négative :

- si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ et en l'absence de grossesse, deux injections de vaccin varicelle sont recommandées avec un intervalle d'au moins un mois entre les deux doses, avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle postvaccinale;
- si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, la vaccination ne doit pas être réalisée et les immunoglobulines spécifiques pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de varicelle.

En cas d'exposition à la varicelle, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, et si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.

Toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Le vaccin actuellement disponible contre le zona ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances chez les PVVIH.

Vaccination contre les infections à rotavirus

La vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus n'est pas recommandée en France.

Chez le nourrisson infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre les infections à rotavirus.

Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant

Chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH avec des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré, le vaccin grippal vivant atténué est bien toléré et immunogène.

Ce vaccin grippal nasal peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants infectés par le VIH âgés de 24 mois à 17 ans révolus pour qui la vaccination grippale annuelle est recommandée.

Ce vaccin vivant nasal est contre-indiqué si les CD4 sont inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré et **dans ce cas le vaccin grippal inactivé est recommandé.**

Tableau 12. Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients vivant avec le VIH

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination en cas d'infection par le VIH
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
BCG	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole	<p>Contre-indiqué si :</p> <p>CD4 < 25 % (nourrissons âgés de moins de 12 mois) CD4 < 20 % (nourrissons et enfants entre 12 et 35 mois) CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes)</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2^e dose entre 16 et 18 mois.</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle.</p> <p>Chez la femme en âge d'avoir des enfants Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (cf. supra), en l'absence de grossesse et avec une contraception efficace pendant 2 mois après chaque dose de vaccin.</p>
Varicelle	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle</p> <p>Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : 2 doses espacées de 4-8 semaines.</p> <p>Chez la femme en âge de procréer Test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin.</p>
Rotavirus	Non recommandé
Grippe saisonnière par le vaccin vivant nasal	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</p> <p>Recommandé chez tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.</p> <p>Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle; - entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.
Fièvre jaune	<p>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR Obligatoire (en l'absence de contre-indication) pour les résidents du département de la Guyane</p> <p>Schéma : 1 injection</p>
Vaccins inactivés et sous-unitaires	
Diphthérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	<p>Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p>Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.</p>
Haemophilus influenzae de type b	<p>Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p>

<p>Hépatite B</p>	<p>Recommandé pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB</p> <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/ml.</p> <p>Schéma pour l'enfant</p> <p>2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard.</p> <p>Schéma pour l'adulte</p> <p>3 injections doubles doses espacées d'un mois et 4^e double dose 6 mois plus tard.</p>
<p>Méningocoque conjugué</p> <p>– C</p> <p>– A, C, Y, W135</p>	<p>Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose</p> <p>À partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – asplénie; – déficit en complément et en properdine.
<p>Pneumocoque</p>	<p>Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes)</p> <p>Schéma vaccinal :</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.</p> <p>Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans.</p> <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) : vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :</p> <p>1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent*.</p>
<p>Papillomavirus humains</p>	<p>Mêmes recommandations que pour la population générale</p>
<p>Grippe saisonnière</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle; – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.
<p>Hépatite A</p>	<p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de co-infection par le VHC ou le VHB; – en cas d'hépatopathie chronique; – chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux et voyageurs en zone d'endémie. <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^e injection)</p>

* L'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait hors AMM.

Points forts

- Les pathologies infectieuses les plus fréquentes chez les PVVIH sont les pneumopathies bactériennes et la syphilis.
- La recrudescence des IST chez les PVVIH incite à réaliser régulièrement leur dépistage et à renforcer les messages de prévention.
- Les IST peuvent être transmises par les fellations non protégées.
- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une infection par le VIH, en particulier chez des sujets originaires de pays d'endémie.
- Les infections opportunistes respiratoires les plus fréquentes sont la tuberculose et la pneumocystose.
- La mise en route d'un traitement antirétroviral chez un patient traité par des antimycobactériens ou par un antifongique triazolé impose de tenir compte des interactions médicamenteuses.
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques, survenant dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant âgé de moins de 12 mois : taux de CD4 < 25 % ; chez l'enfant entre 12 et 35 mois : CD4 < 20 % ; chez l'enfant entre 36 et 59 mois : CD4 < 15 % ; chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte : CD4 < 200/mm³.
- Le BCG est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Le groupe d'experts recommande :

- la réalisation d'un test de libération de l'IFN-gamma (IGRA) lors du diagnostic de l'infection VIH (AII) ;
- le remboursement des tests IGRA ;
- chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm³), de rechercher et traiter une IO latente ou pauci-symptomatique (PCR CMV si sérologie positive, Ag cryptococcique et hémoculture mycobactérie) avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir l'IRIS (AIII) ;
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose en cas de sérologie positive) chez les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ (ou <15 %) (AI) ;
- de réaliser une PCR CMV tous les 1 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés et ayant une sérologie CMV positive (CD4 < 100/mm³) et un fond d'œil tous les 1 à 3 mois chez les patients ayant des CD4 < 50/mm³) (AII) ;
- de débiter un traitement antirétroviral immédiatement en cas de LEMP ou de cryptosporidiose (A III), en privilégiant pour la LEMP si possible une pentathérapie (BIII) ;
- de débiter au cours de la tuberculose extra-méningée un traitement antirétroviral 2 semaines après le début des antituberculeux si les CD4 sont < 50/mm³ (AI) et entre 2 et 4 semaines si les CD4 sont > 50/mm³ (BI) ;
- de ne pas débiter un traitement antirétroviral avant 4 semaines (et seulement si amélioration de l'état neurologique) après la mise en route du traitement spécifique en cas de localisation neuroméningée tuberculeuse ou cryptococcique (AI) après avoir vérifié la négativation de la culture fongique du LCR au cours de la cryptococcose ;

- de débiter un traitement antirétroviral dans les deux semaines après le début du traitement de l'infection dans les autres situations (AI);
- de dépister les IST au décours de toute prise de risque sexuel et au minimum annuellement la syphilis en cas de partenaires sexuels multiples (AIII);
- lors d'une grippe, de rechercher au plus tôt des facteurs de risque de gravité et/ou la présence d'une pneumonie qui justifierait d'une prise en charge spécifique hospitalière urgente (AIII);
- la mise à jour systématique des vaccinations du calendrier vaccinal de l'enfant et de l'adulte en effectuant un rappel diphtérie tétanos tous les 10 ans chez l'adulte au-delà de 25 ans;
- tous les PVVIH doivent bénéficier des vaccins recommandés du calendrier vaccinal et des vaccins grippe, pneumocoque et hépatite B avec un schéma renforcé. La vaccination hépatite A est recommandée dans des populations à risque;
- pour les vaccins hépatite A et hépatite B, de vérifier la réponse vaccinale 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale;
- pour les patients nécessitant l'institution d'un traitement antirétroviral, d'attendre pour vacciner l'obtention d'une charge virale indétectable et si possible une remontée des CD4 à plus de 200/mm³;
- la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque par un schéma comportant le vaccin conjugué suivi du vaccin polysidique non conjugué au moins 2 mois plus tard.

RÉFÉRENCES

1. Mocroft A, Sterne JAC, Egger M et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy : not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1138-51.
2. INSERM U943 F-AC. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. www.ccdde.fr
3. Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Semaillat C. HIV testing and new HIV diagnoses, France 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2011 : 446-54.
4. Coquet I, Pavie J, Palmer P et al. Survival trends in critically ill hiv-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 2010 ; 14 : r107.
5. Van Luin M, Van Der Ende ME, Richter C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010 ; 24 : 1223-6.
6. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology* 2012 ; 79 : 1762-6.
7. Mocroft A, Reiss P, Kirk O et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL ? *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 611-9.
8. Chaiwarith R, Praparattapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of Primary and Secondary Prophylaxis for Opportunistic Infections in HIV-Infected Patients Who Had CD4+ Cell Count <200 cells/mm(3) But Undetectable Plasma HIV-1 RNA : An Open-Label Randomized Controlled Trial. *AIDS Patient Care STDS* 2013 ; 27 : 71-6.
9. Walker AS, Ford D, Gilks CF et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy ; an observational analysis of the Dart cohort. *Lancet* 2010 ; 375 : 1278-86.
10. WHO | Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. WHO. <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/index.html>
11. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 223-37.
12. Meysssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. Increase in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in younger birth cohorts in France. *J Infect* 2012 ; 64 : 589-95.
13. WHO | Xpert MTB/RIF – rapid TB test – WHO publishes policy and guidance for implementers. WHO. http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_rapid_tb_test/en/
14. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D et al. Relationship Between Weight, Efavirenz Exposure, and Virologic Suppression in HIV-Infected Patients on Rifampin-Based Tuberculosis Treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis* 2013 May 20. [Epub ahead of print]
15. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 303-12.
16. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin : the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1752-9.
17. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al. Efficacy and Safety of Raltegravir vs Efavirenz for the Treatment of HIV/TB Patients : 48-Week Results of the ANRS 12 180 Replate TB Trial. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 853.
18. Sauvageon H, Grinsztejn B, Arnold V et al. Pharmacokinetics of Two Doses of Raltegravir in Combination with Rifampin in HIV-TB Co-infected Patients, an ANRS 12 180 Replate TB Sub-study. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 539.
19. Loeliger A, Suthar AB, Ripin D et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis : can rifabutin fill the breach ? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 ; 16 : 6-15.
20. Cheallagh CN, Fitzgerald I, Grâce J et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e53330.
21. Ramos JM, Robledano C, Masiá M et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients : a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT. TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 169.
22. Yin Z, Rice BD, Waight P et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000–2009. *AIDS* 2012 ; 26 : 87-94.
23. Soogard OS, Reekie J, Ristola M et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons : incidence rates and risk factor. *J Infect* 2013 ; 66 : 439-46.

24. Crumpja, Ramadhani HO, Morrissey AB et al. Invasive bacterial and fungal infections among hospitalized HIV-infected and HIV-uninfected adults and adolescents in northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 341-8.
25. Munier AL, De Lastours V, Varon E et al. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011 : antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection* 2013 ; 41 : 663-8.
26. Crothers K, Huang L, Goulet JL et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 388-95.
27. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman R, Gordon MA. Invasive non-typhoidal Salmonella disease : an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet* 2012 ; 379 : 2489- 99.
28. Collini PJ, Bauer M, Kuijper E, Dockrell DH. Clostridium difficile infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infection* 2012 ; 64 : 131-47.
29. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection : meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55(S2) : S93-103.
30. El Amari EB, Combesure C, Yerly S et al. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia. *HIV Med* 2011 ; 12 : 394-402.
31. Wohl DA, Kendall MA, Andersen J et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia : results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials* 2009 ; 10 : 143-52.
32. Johnston C, Saracino M, Kuntz S et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation : three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012 ; 379 : 641-7.
33. Celum C, Wald A, Lingappa JR et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 427-39.
34. Levin MJ, Anderson JP, Seage GR, 3RD, Williams PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 50 : 182-91.
35. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012 ; 25 : 471-506.
36. Friedman R. Malaria drug fails to fulfill promise in PML. *Neurology today* 2011 ; 11 : 8.
37. Canestri A, Protopapas K, Mazet AA et al. No Benefit of Mitazapine Add-on to ART in HIV+ Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. 20th CROI, Atlanta, 2013. Abstract 399.
38. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20967.
39. Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en postexposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. 9 novembre 2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20121109_antivirauxextrahospgrippe.pdf
40. Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One* 2008 ; 3 : e2870.
41. Day JN, Chau TT, Wolbers M et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1291-302.
42. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis : a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 338-44.
43. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 291-322.
44. Lortholary O, Petrikos G, Akova M et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* ; 18 Suppl 7 : 68-77.
45. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45(7) : 807-25.
46. Kim MM, Vikram HR, Kusne S, Seville MT, Blair JE. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 1060-6.
47. Nivoix Y, Leveque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinetics* 2008 ; 47 : 779-92.

48. Balasegaram M, Ritmeijer K, Lima MA et al. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. *Expert Opin Emerging Drugs* 2012 ; 17 : 493-510.
49. Sinha PK, van Grienesven J, Pandey K et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus co-infected patients : 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : e91-8.
50. Rietmeijer K, Dejenie A, Assefa Y et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 357-64.
51. La Ruche G, Goulet V, Bouyssou A et al. Current epidemiology of bacterial STIs in France. *La Presse Med* 2013 ; 42(4 Pt 1) : 432-9.
52. Ghanem KG, Workowski KA. Management of Adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 (suppl3) : S110-128.
53. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infection : a multicenter randomized trial. *Plos One* 2009 ; e5575.
54. Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1471-81.
55. Havlir D, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1482-91.
56. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1492-501.
57. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of introduction of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 697-706.
58. Torök M, Nguyen TBY, Tran THC et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1374-83.
59. Marais S, Pepper DJ, Schutz C et al. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *Plos One* 2011 ; e20077.
60. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and CSF fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013 ; in press.
61. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 1532-8.
62. Boulware D, Meya D, Muzoora C et al. ART initiation within the first two weeks of cryptococcal meningitis associated with higher mortality : a multisite randomized trial. Program and abstracts of the 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract 144.
63. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa Dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 1605-11.
64. Meintjes G, Lawn S, Scanio F et al. For the international network for the study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome : case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 516-23.
65. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals : proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 791-802.
66. Van Der Plas H, Meintjes G, Schutz C et al. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis. *Plos One* 2013 ; 8 : e54145.
67. Lortholary O, Fontanet A, Nemain N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005 ; 19 : 1043-9.
68. Lawn SD, Myer L, Bekker LG et al. Tuberculosis associated immune reconstitution disease : incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007 ; 21 : 335-41.
69. Grant PM, Komarow L, Andersen J et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *Plos One* 2010 ; 5 : e1141
70. Castelnovo B, Manabe YC, Kirraga A et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 965-72.
71. Breton G, Bourgarit A, Pavy S et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 ; 16 : 1365-70.

72. Pepper DJ, Marais S, Maartens G et al. Neurological manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome : a case series. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : e96-107.
73. Meintjes G, Wilkinson R, Morroni C et al. Randomised placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010 ; 24 : 2381-90.
74. Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007 ; 120 : 574-80.
75. Franco-Paredes C, Hidron A, Tellez I, Lesesne J, Del Rio C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009 ; 17 : 2-11.
76. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2013. *Bull Epidemiol Hebdo* 2013 ; 22-23 : 239-66
77. Fehintola FA, Akinyinka OO, Adewole IF, Maponga CC, Ma Q, Morse GD. Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. *Curr Drug Metab* 2011 ; 12 : 51-6.
78. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH* 2013 ; 14-15 : 129-58.
79. Scott P, Moss WJ, Gilani Z., Low N. Measles Vaccination in HIV-Infected Children : Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : S164-78.
80. Andrade RM, Andrade AF, Lazaro MA et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to *Clostridium tetani* vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 10-7.
81. Launay O, Van Der Vliet D, Rosenberg AR et al. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses Vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults with HIV-1. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
82. Pedersen RH, Lohse N, Østergaard L et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults : a systematic review. *HIV Medicine* 2011 ; 12 : 323-33.
83. French N, Gordon SB, Mwalukomo T et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 : 812-22.
84. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 493-504.
85. Madhi SA, Maskew M, Koen A et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus : double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 128-37.
86. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F123-38.
87. Denny LA, Franceschi S, De Sanjose S et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F168-74.
88. Launay O, Grabar S, Gordien E et al. Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adults : HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 49 : 272-75.

9

Désir d'enfant et grossesse

Introduction

La santé reproductive, incluant la contraception et le désir de devenir parents, occupe une place importante chez les femmes et hommes vivant avec le VIH. Avoir des enfants est une aspiration totalement légitime.

Malgré l'expérience, les stratégies antirétrovirales continuent à susciter des questions difficiles, notamment pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques liés à l'exposition du fœtus à ces traitements prolongés. Par ailleurs, des défauts d'accès aux soins et tout particulièrement aux consultations préconceptionnelles perdurent.

Ce chapitre aborde : le projet d'enfant (prise en charge préconceptionnelle, place de l'assistance médicale à la procréation et de la procréation naturelle), le dépistage du VIH dans le cadre de la procréation, la contraception et l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes et la prévention de la transmission mère-enfant.

Désir d'enfant

Le désir d'enfant doit être abordé précocement dans le suivi d'une personne vivant avec le VIH, afin de lui permettre d'anticiper la baisse de fertilité liée à l'âge, de prendre des décisions présentes ou futures et de limiter les prises de risque par ignorance. Dès que la personne ou le couple manifeste son désir d'enfant, il doit recevoir des informations et des conseils adaptés à sa situation, en vue de préserver la santé des membres du couple et du futur enfant, au cours d'une consultation préconceptionnelle réalisée par une équipe gynéco-obstétricale et/ou d'AMP spécialiste du VIH. Les COREVIH ont une place dans l'organisation de ce dispositif préconceptionnel et dans l'orientation des couples vers des équipes assurant ce suivi. La discussion doit aborder aussi bien les indications ou choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. Selon le(s) membre(s) du couple porteur(s) du VIH, plusieurs approches sont possibles. L'AMP et la procréation naturelle peuvent être discutées en fonction de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH ; b) de la fertilité et c) des méthodes de protection utilisées par le couple. Lorsque la femme est séropositive pour le VIH et l'homme séronégatif, l'auto-insémination répond à cet objectif ; l'AMP ne sera nécessaire que s'il existe une infertilité. Lorsque l'homme est séropositif, l'AMP est la méthode de référence ; la procréation naturelle, à discuter avec le couple, peut être envisagée lorsque des conditions optimales de sécurité sont réunies.

Ainsi, les deux circonstances, parfois concomitantes, pouvant mener un couple à demander une AMP dans le contexte de séropositivité VIH, sont la prévention de la transmission virale au sein du couple et le traitement d'une infertilité.

Données actuelles

Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et la procréation

Des équipes ont rapporté l'absence de transmission virale au sein de couples ayant eu des rapports sans préservatif dans des conditions précises : traitement antirétroviral pris avec une observance très bonne, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois, absence de toute infection génitale chez les deux partenaires. Dans une méta-analyse [1], sur 2 848 personnes-années de suivi sans utilisation ou avec utilisation inconstante de préservatifs, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale documentée <400 copies/mL (IC à 95 % = 0-0,01). L'étude permet d'estimer que le risque est inférieur à 1/10 000 par an dans ces conditions.

Données virologiques

La détection d'ARN-VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 % des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10⁷ copies/mL. 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. La possibilité d'une infection du spermatozoïde lui-même par le VIH est très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques. C'est d'ailleurs le rationnel pour utiliser l'AMP après « lavage de sperme » comme moyen de prévention de la transmission.

Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines, avec un délai par rapport à la réduction de la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant rester détectable plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang [2]. Plusieurs facteurs ont été décrits comme étant associés à la réplication locale dans le compartiment génital : 1) les infections ou inflammations génitales, même asymptomatiques ; 2) la faible diffusion de certains antirétroviraux, notamment le lopinavir, l'amprénavir et l'enfuvirtide, par opposition aux INTI (ténofovir et abacavir compris) et INNTI qui atteignent des concentrations proches des concentrations cibles dans le tractus génital ; 3) le niveau de déficit immunitaire reflété par un nadir de CD4 bas et le niveau élevé d'un réservoir viral cellulaire sanguin doivent inciter à la prudence en cas de nadir de CD4 < 250 /mm³ (souvent associé à un taux sanguin élevé d'ADN VIH-1) (étude ANRS EP 49 EVARIST ; Ghosn J, ICAAC 2012).

Des études effectuées en particulier dans le cadre de l'AMP indiquent que la présence du VIH dans le sperme est peu fréquente chez des hommes ayant une charge virale sanguine indétectable au long cours (3 à 5 % des patients) [3]. Toutefois, la recherche de virus peut être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant [4]. Très récemment, l'étude EVARIST menée chez des HSH traités efficacement confirme ces données : lorsque la CV était indétectable dans le sang (inférieure à 50 copies/mL), elle l'était dans le sperme dans 92 % des cas. Dans les 8 % de cas restants, la charge virale séminale était très basse (médiane à 145 copies/mL), associée à un niveau élevé d'ADN VIH-1 dans le sang et elle n'était pas influencée par la présence d'IST. On ne sait pas si ces niveaux faibles de charge virale séminale peuvent être à l'origine de contamination. Chez la femme, la présence de virus dans les sécrétions cervicovaginales de femmes séropositives a été moins étudiée. Elle est également corrélée à la charge virale plasmatique. Le VIH peut être présent dans les sécrétions génitales même si la charge virale sanguine est indétectable [5].

Données sur la fertilité

La fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté une fréquence accrue d'insuffisance ovarienne chez les femmes infectées par le VIH par rapport à des femmes non infectées du même âge ; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette différence [6].

Prise en charge préconceptionnelle de la femme vivant avec le VIH

Le projet de grossesse n'est pas toujours explicite, mais il faut y penser chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée. Les praticiens doivent expliquer les possibilités de procréation naturelle, l'auto-insémination et l'AMP et évaluer la fertilité.

L'évaluation initiale comporte l'analyse des éléments suivants :

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immunovirologique ;
- les traitements antirétroviraux et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances) ;
- les statuts sérologiques VHB et VHC ;
- le contexte de fertilité : grossesses précédentes, antécédents gynécologiques, antécédents de paternité ou d'infertilité chez le partenaire, âge de la femme ;
- la relation du couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

Le praticien doit répondre aux questions du couple et lui fournir des informations fondamentales :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les traitements antirétroviraux sont une prévention très efficace contre la TME s'ils sont pris régulièrement ; les risques d'effets indésirables pour la mère et l'enfant sont faibles mais non nuls ;
- un suivi régulier est nécessaire pendant la grossesse, puis chez l'enfant pendant les premiers mois de vie.

Choix des stratégies thérapeutiques

Préparation de la grossesse

Dans le cadre d'un projet de grossesse exprimé, chez une femme sous traitement il faut anticiper et choisir des molécules compatibles avec la grossesse (cf. paragraphe «Grossesse»). Chez une femme qui n'est pas encore traitée, il faut discuter la mise en route d'un traitement antirétroviral pour trois raisons : 1) l'intérêt de la femme elle-même à long terme (cf. chapitre «Traitement antirétroviral») ; 2) réduire au maximum le risque de TME et 3) réduire le risque de transmission au conjoint en cas de rapport sexuel sans préservatif. De plus, il faut s'assurer de leur tolérance et de leur efficacité avant le début de la grossesse. Néanmoins, l'alternative à discuter avec la patiente est de différer éventuellement le traitement à condition que le nombre de CD4 soit $> 500/\text{mm}^3$ et que la charge soit inférieure à 1 000 copies/mL.

Il est aussi conseillé, comme pour toute femme, de vacciner les femmes infectées par le VIH contre la rubéole (sous contraception) en cas de sérologie négative (sauf si elles ont déjà été vaccinées deux fois ou en cas de déficit immunitaire franc), contre l'hépatite B (en cas de sérologie négative ou taux d'anticorps non protecteur, cf. paragraphe «Vaccinations»), de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception et à poursuivre jusqu'au deuxième mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée

Comme pour toute femme atteinte d'une pathologie chronique, plutôt que de formuler des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : infection opportuniste en cours, maladie sévère surajoutée (cancer, insuffisance hépatique ou rénale, cardiopathie...), situation d'échec virologique sans perspective à court terme de bénéficier d'un traitement efficace (multirésistances, intolérances sévères aux traitements disponibles...), situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme. L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'équipe pour améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou par le couple, ce qui lui permettra d'espérer concevoir un enfant dans les meilleures conditions.

Prise en charge préconceptionnelle de l'homme vivant avec le VIH

Les praticiens doivent expliquer les possibilités de procréation naturelle et d'AMP et doivent évaluer la fertilité.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme pour toute pathologie.

Il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

Le cas des hépatites virales : co-infections et procréation

L'évaluation virologique et hépatique doit être effectuée avant la conception. Il faut informer des risques de transmission des virus des hépatites au sein du couple et de la mère à l'enfant, ainsi que des toxicités médicamenteuses, notamment de la ribavirine. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint s'il n'est pas immunisé.

Spécificités chez la femme

Un traitement de l'infection par le VHC doit être envisagé avant la grossesse, en fonction de l'âge de la femme, du degré de fibrose hépatique et des chances d'éradication virale. La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse et durant les 4 mois qui la précèdent, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal. Le projet de grossesse doit alors être retardé de 16 mois environ (un an de traitement plus un délai de 4 mois entre l'arrêt de la ribavirine et la conception). Toutefois, la survenue d'une grossesse sous ribavirine (chez la femme ou l'homme) doit faire discuter au cas par cas une interruption médicale de grossesse.

En cas d'infection par le VHB, le traitement doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

Spécificités chez l'homme

Le VHC peut se trouver dans le liquide séminal, mais il est peu contaminant, ce qui explique probablement que la transmission sexuelle de ce virus est rare et le plus souvent associée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel). Il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. La ribavirine doit être arrêtée par le père 7 mois avant la conception. Lorsque l'indication thérapeutique ne peut être différée, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement, en l'absence de contre-indication à la procréation.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Certains travaux ont rapporté l'intégration d'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, voire une possibilité de transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon. En cas d'infection par le VHB, le traitement doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

Procréation naturelle

La place de la procréation naturelle a fortement évolué du fait des progrès des traitements antirétroviraux et des données récentes sur les risques de transmission. En pratique, la situation diffère selon que le couple utilise systématiquement ou non les préservatifs et selon le membre du couple qui est infecté par le VIH.

La procréation naturelle est désormais considérée comme une alternative à l'AMP.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être mise en œuvre par des couples mal informés ne respectant pas les conditions pour limiter le risque de transmission sexuelle. La procréation naturelle pourra être envisagée après une évaluation comportant l'analyse :

- des conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable depuis au moins 6 mois chez le partenaire séropositif ;
- des conditions locales : absence d'infection, d'inflammation et plaie génitale chez les deux partenaires (confirmée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques) ;
- conditions de fertilité : interrogatoire, mise en évidence et repérage de l'ovulation (par auto-observation, courbe de température, tests biochimiques, voire échographie), spermogramme/spermocytogramme et spermoculture, explorations chez la femme en cas d'antécédents d'infertilité, d'infection pelvienne, ou d'un âge > 35 ans. Ces explorations seront prescrites par le praticien au cas par cas lors d'une consultation préconceptionnelle (échographie, dosages hormonaux, test postcoïtal, hystérosalpingographie). En cas d'infertilité, une orientation en AMP est nécessaire.

Il convient de s'assurer de la compréhension par le couple de la période d'ovulation dans la perspective de rapports sans préservatifs peu nombreux et « ciblés » ; il faut également expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide).

Cette préparation à la procréation doit se faire avec un accompagnement médical en lien avec un spécialiste de l'AMP ou d'un gynécologue-obstétricien et pourrait justifier une séance d'hospitalisation de jour, comportant le bilan, l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique.

La prophylaxie préexposition (PrEP) ou postexposition ne sont pas recommandées. En effet, les données de la littérature sur l'intérêt de la PrEP concernent des situations où le partenaire séropositif n'est pas traité par antirétroviraux. Or, la procréation naturelle est déconseillée tant qu'une charge virale plasmatique indétectable n'est pas obtenue et stabilisée sur le long cours. Lorsque le/la partenaire infecté par le VIH présente un bon contrôle virologique, le bénéfice additionnel d'une PrEP est inconnu, et aucune donnée ne permet de recommander un schéma de traitement (molécules, traitement en une prise ou en continu...). Une étude portant sur l'intérêt d'une PrEP dans le cadre de la procréation naturelle est envisagée.

Dans tous les cas, un suivi de la sérologie VIH chez le partenaire non infecté est recommandé, qu'il y ait succès ou échec des tentatives.

Il est souhaitable qu'une cohorte de couples sérodifférents engagés dans la procréation naturelle soit établie pour évaluer les résultats et les risques des tentatives.

Certaines équipes envisagent de mesurer la charge virale séminale (hors nomenclature) dans le cadre d'une procréation naturelle afin d'éviter une prise de risque en cas de répliation locale persistante. Cela permettrait de dépister les rares cas où le traitement n'est pas efficace sur l'excrétion du VIH dans le sperme malgré une charge virale sanguine indétectable. Cependant, un résultat négatif ponctuellement dans le plasma séminal n'exclut pas une excrétion virale intermittente. Par conséquent, il n'est pas recommandé, dans l'état actuel des connaissances, de généraliser ces tests hors du contexte de l'AMP.

Le recours aux rapports sans préservatif ne doit en aucun cas être le résultat d'un découragement dû aux difficultés pour accéder à l'AMP. Surtout, il est à déconseiller aux couples qui ont été récusés en AMP, notamment du fait d'une insuffisance ovarienne. Ces couples prendraient alors un risque inutile.

Au total, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités adaptées à leur situation en fonction des résultats de l'évaluation effectuée (*cf. supra*). Le choix requiert la coopération du médecin, de l'équipe médicale et du couple, en particulier le partenaire séronégatif dûment informé des risques encourus.

Ces informations doivent être intégrées à un dialogue d'ensemble sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité. Cet accompagnement ne peut s'envisager qu'au cas par cas ; il requiert la coopération du médecin et de l'équipe médicale et lors d'entretiens en face-à-face.

Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH

Lorsque les deux membres du couple sont infectés par le VIH, la procréation naturelle expose à un risque éventuel de surcontamination. Cependant, ce risque, mal défini, serait marginal en dehors des couples dont l'un des membres présente une répllication virale forte avec des souches virales résistantes. La procréation naturelle est donc une option satisfaisante pour les couples dont les deux conjoints sont traités au long cours et ont une charge virale sanguine indétectable.

Auto-insémination

Elle s'adresse aux couples où seule la femme est infectée par le VIH, qui ne souhaitent pas avoir de rapports sans préservatifs, et en l'absence d'infertilité. L'« auto-insémination » permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

Description de l'auto-insémination

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

Le sperme peut être prélevé dans une seringue de 10 à 20 mL (ou tout autre moyen) et déposé au fond du vagin.

Le repérage de la période féconde est un élément important à expliquer au couple, en partant des bases de la physiologie du cycle menstruel afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations. Une courbe ménothermique peut aider à cibler les tentatives dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (problèmes de coût). Pour certains, l'étude de la compatibilité sperme-glaire cervicale, examen très simple réalisé après l'auto-insémination, est utile pour évaluer sa potentielle efficacité. En cas de cycles très irréguliers, un monitoring échographique de la croissance folliculaire peut être utile pour cibler la date de l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge et des antécédents de la femme. 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 ou des tentatives de procréation naturelle. En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple maladie connue des trompes), ou lorsque l'âge est > 35 ans, un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

Assistance médicale à la procréation (AMP)

L'AMP répond à deux objectifs, qui peuvent être associés :

- traiter une éventuelle infertilité ;
- permettre au couple de procréer tout en continuant d'utiliser le préservatif pour limiter le risque de transmission résiduelle du VIH.

L'AMP peut donc être indiquée, qu'un partenaire soit infecté ou les deux. Dans le contexte récent d'élargissement des indications de traitement antirétroviral, le traitement est recommandé dans les couples en demande d'AMP où seul l'un des partenaires est infecté par le VIH.

Données actuelles

Pour les couples sérodifférents où l'homme est infecté par le VIH, la sécurité de l'AMP avec sperme préparé (« lavé ») est documentée. Une étude européenne [7] n'a trouvé aucun cas de transmission chez 938 femmes, donc un risque de contamination de 0 (intervalle de confiance à 95 % (IC) = 0-0,09 %) et une récente étude n'a trouvé aucune contamination sur 367 couples avec 1 365 cycles (IC 95 %, 0-0,18 pour 100 cycles) [8].

L'AMP est réalisée à l'aide d'une fraction de spermatozoïdes séparés du liquide séminal et des autres cellules du sperme, puis lavés. Aucune contamination d'enfant n'a été rapportée à ce jour.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant *via* l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée.

Modalités d'AMP

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, une sélection des spermatozoïdes est effectuée. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique, une autre est congelée pour être utilisée si la recherche de virus est négative.

En cas de VIH-2, l'analyse virologique ne peut être réalisée que dans un laboratoire de référence du VIH-2.

Un bilan de fertilité est réalisé chez les deux partenaires. Pour l'homme sont proposés un spermogramme, un examen clinique et parfois un bilan plus approfondi. Pour la femme, sont évalués l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coelioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Les sérologies exigées avant toute AMP sont : syphilis, VIH, VHC et VHB chez les deux partenaires, rubéole et toxoplasmose chez la femme.

La méthode la plus simple est l'insémination artificielle intra-utérine (IIU), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine. Les chances de succès sont d'environ 15-20 % par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois jusqu'à six fois.

La fécondation *in vitro* (FIV) consiste en une stimulation ovarienne forte, suivie d'une ponction transvaginale sous échographie, puis d'une mise en présence des spermatozoïdes et des ovules. En cas de sperme très déficient, on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = Intra-Cytoplasmic Sperm Injection), un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovocyte. Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 % par cycle. On peut faire deux ou trois tentatives par an. L'Assurance-maladie prend en charge un maximum de quatre tentatives. Le transfert des éventuels embryons congelés permet de donner des chances supplémentaires à chaque tentative.

Conditions de l'AMP

Comme pour les autres couples infertiles, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne. Les protocoles sont contraignants pour la femme, que l'indication soit féminine ou masculine. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples qui favorisent les pathologies périnatales, notamment un taux élevé de prématurité.

État des pratiques

En France, 1 011 tentatives d'AMP dans un contexte de VIH (insémination, FIV, etc.) ont été réalisées en 2010 (source : Agence de la biomédecine). L'activité concerne désormais pour moitié des femmes infectées par le VIH et majoritairement des couples infertiles. Les taux de grossesse sont moins bons lorsque la femme est infectée que lorsqu'il s'agit de l'homme. Seulement la moitié des couples pris en charge dans un centre d'AMP et concernés par le VIH aura finalement un enfant. Par ailleurs, selon les données de la cohorte EPF, environ 4 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH ont eu recours à un traitement d'infertilité pour obtenir leur grossesse.

L'AMP à risque viral VIH est proposée par 12 centres, à Strasbourg (Hôpitaux universitaires), Besançon (Saint-Jacques), Lyon (hospices civils), Marseille (Institut de médecine de la reproduction et laboratoire Caparros-Giorgetti), Toulouse (hôpital Paule-de-Viguière), Nancy (maternité Adolphe-Pinard), Rennes (Hôpital Sud), Bordeaux (maternité Pellegrin), Amiens (service gynécologie-obstétrique) et Paris (APHP hôpitaux Bichat, Cochin, Tenon). Les coordonnées des centres sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine

(www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/PEGH_web.pdf). Il n'y a pas de centre prenant en charge ces couples dans les départements français d'Amérique (DFA).

Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, majorées par le faible nombre de centres. Notamment, les délais de prise en charge demeurent longs (jusqu'à 18 mois), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral et comprennent la phase d'exploration du couple, la stabilisation éventuelle de la situation clinique pour que tous les critères d'acceptabilité soient validés.

Le taux de succès diminue nettement avec l'âge, notamment à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante. On conseille donc de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple, et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant.

Options en cas d'anomalies extrêmes du sperme

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, l'équipe peut apprécier au cas par cas la faisabilité d'une ICSI après exploration chirurgicale avec un prélèvement de spermatozoïdes dans l'épididyme ou le testicule [9] associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte.

Don de gamètes

Le recours à des gamètes de donneur(se) (indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB) est une alternative pour les couples dont l'un des membres présente une stérilité non traitable. Ces couples doivent pouvoir être pris en charge comme les autres couples stériles sans discrimination. Le don d'ovocyte étant insuffisamment développé en France, certains couples consultent à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

En pratique : conditions d'accès à l'AMP applicables aux couples concernés par le VIH (cf. encadré)

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de bioéthique de 2011 (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>) et encadrées par les règles de bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine (reprises dans l'arrêté du 11 avril 2008, www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx). Les actes de virologie et d'AMP sont pris en charge à 100 % par l'Assurance-maladie (demande spécifique distincte de celle de l'ALD pour l'infection par le VIH). Les bénéficiaires de l'aide médicale d'État ne sont pas éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme.

La prise en charge est pluridisciplinaire, comportant un accompagnement psychologique et celui du médecin qui suit l'infection à VIH. Les experts soulignent que l'infection à VIH ne doit pas mener à une discrimination dans la prise en charge en AMP.

Conditions de bonnes pratiques en AMP selon l'arrêté du 11 avril 2008

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

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral :

• Homme infecté par le VIH-1 :

- suivi régulier de l'infection à VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive ;
- nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- en cas de traitement par antirétroviraux, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant l'AMP ;
- charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/mL ;
- si charge virale détectable dans le liquide séminal, absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN-VIH) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;

- le choix de la technique d'AMP sera fonction du bilan de fertilité du couple ;
 - la femme doit être séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP (couples sérodifférents) ;
 - le suivi sérologique sera effectué à 1, 3 et 6 mois après l'AMP et, en cas de grossesse, en période périnatale ;
 - il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.
- Femme infectée par le VIH-1 :
 - suivi trimestriel de l'infection à VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive (CD4, CV) ;
 - nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP ;
 - en cas de traitement antirétroviral, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant l'AMP ;
 - suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant à la naissance, adaptés à l'infection à VIH, organisés avant la mise en œuvre de l'AMP.
 - Dans tous les cas :
 - engagement du couple à une sexualité protégée ;
 - prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.

Demandes d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut VIH lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude.

Contraception

Dans l'étude Vespa parue en 2007, deux femmes sur trois vivant avec le VIH déclaraient ne pas avoir de projet de grossesse, d'où un important besoin de contraception fiable et bien tolérée. La question des interactions entre contraceptifs hormonaux et antirétroviraux est un des éléments importants pour le choix (*cf.* annexe « Interactions médicamenteuses ») [10].

Le préservatif

Le préservatif a l'intérêt de protéger contre la transmission du VIH et des IST. Dans certains couples sérodifférents très conscients de ce risque, le préservatif sera utilisé lors de chaque rapport et pourra faire office de méthode contraceptive avec une très bonne efficacité (97 % en cas d'utilisation parfaite). Il faut informer la patiente de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence en cas de rupture ou de glissement du préservatif.

La contraception d'urgence

L'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz ou de névirapine. Pour conserver une même efficacité, on peut doubler la dose de Levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques. Il ne faut pas oublier le DIU, la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité malgré l'infection par le VIH, jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (pilule, patch, anneau vaginal), est utilisable sans restriction du fait de l'infection par le VIH.

Cependant, les interactions avec les antirétroviraux, notamment la névirapine, l'efavirenz, le darunavir/r et le lopinavir/r, peuvent réduire l'efficacité contraceptive en raison d'une diminution des taux plasmatiques de la composante progestative, car l'efficacité contraceptive est liée essentiellement à l'activité antigonadotrope du progestatif. Le ritonavir entraîne la diminution de concentration de l'éthinyl-œstradiol et des progestatifs qui ont été étudiés (norgestimate, norethindrone, norelgestromin, levonorgestrel) par induction du cytochrome P450. Les études publiées sur les interactions entre éthinylestradiol, progestatifs et antirétroviraux sont seulement des études de pharmacocinétique portant sur de faibles effectifs et aucune étude n'a évalué le retentissement de la diminution des taux d'hormones sur l'efficacité clinique des contraceptifs. En France, les RCP des antirétroviraux déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés, excepté pour les INTI avec lesquels il n'y a pas d'interaction. Cependant plusieurs antirétroviraux en plus des INTI sont compatibles avec une contraception hormonale : certains INNTI (étravirine et rilpivirine), l'atazanavir, le raltégravir, le maraviroc et l'enfuvirtide.

Par ailleurs, la contraception œstroprogestative augmente le risque artériel thromboembolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...). Il faudra s'assurer, avant de prescrire cette contraception, que le terrain vasculaire n'est pas défavorable, surtout à partir de 35 ans, et compte tenu des syndromes métaboliques chez les femmes traitées.

Plusieurs études évaluant la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH ont montré une augmentation de la charge virale cellulaire (ADN-VIH) chez les femmes prenant une contraception œstroprogestative. Les conséquences cliniques de ces observations restent à définir.

La contraception progestative par voie orale

Les concentrations sériques des progestatifs étudiés, levonorgestrel, étonorgestrel et norgestimate, sont diminuées en cas de prise de plusieurs antirétroviraux : efavirenz (diminution de 83 %), névirapine, lopinavir/r et darunavir/r. En revanche, la contraception progestative paraît compatible avec les INTI, l'atazanavir (avec ou sans ritonavir), les INNTI de deuxième génération et les inhibiteurs d'entrée et anti-intégrases. La contraception par microprogestatifs per os comporte d'autres inconvénients chez la femme infectée par le VIH : augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme infectée par le VIH.

L'implant contraceptif

L'étonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une interaction enzymatique avec les antirétroviraux (inhibiteurs de protéase, ritonavir, névirapine, efavirenz) qui peut conduire à diminuer l'efficacité contraceptive de cette méthode. Plusieurs cas de grossesses sous implant à l'étonorgestrel ont été publiés dans la littérature. Par ailleurs, la fréquence ou la durée des saignements qu'on observe avec l'implant peut conduire à un risque accru de transmission du VIH quand les rapports ne sont pas protégés. Il ne s'agit donc pas d'une méthode de choix, même si elle est utilisable.

La contraception injectable par médroxyprogestérone (Depo-provera®)

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la médroxyprogestérone n'est pas altérée par les antirétroviraux. Cette méthode est peu utilisée en France. Les experts la déconseillent hormis cas particuliers.

Les dispositifs intra-utérins

Les femmes infectées par le VIH n'ont pas d'augmentation du risque d'infection génitale haute par rapport aux femmes non infectées et un essai randomisé a validé l'utilisation du DIU en présence d'une infection par le VIH [11]. Par ailleurs, les complications liées à la pose d'un DIU ne sont pas plus fréquentes chez les femmes infectées. Du point de vue du risque de transmission du VIH, aucune des études sur l'utilisation du DIU au cuivre ou du DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) n'a réussi à montrer une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales. Enfin, 20 % des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles.

Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes ayant un état immunovirologique satisfaisant.

La stérilisation

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples qui ne veulent plus d'enfant. C'est maintenant une procédure chirurgicale simple, qu'il s'agisse de la vasectomie ou de la stérilisation par voie hystéroscopique.

Interruption volontaire de grossesse (IVG)

L'apparition des traitements antirétroviraux actifs a permis une réduction du taux d'IVG chez les femmes infectées par le VIH car beaucoup d'entre elles, confiantes dans le très faible risque de contamination maternofoetale, souhaitent poursuivre leur grossesse. Cependant la sous-utilisation de contraceptifs efficaces, la méconnaissance de certaines interactions médicamenteuses et l'existence de rapports non protégés conduisent encore certaines femmes à des grossesses non prévues. On sait peu de chose sur la pratique de l'IVG chez les femmes infectées par le VIH. Une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation de la morbidité infectieuse après la pratique d'une IVG chirurgicale. Aucune étude clinique n'a examiné la pratique de l'IVG médicamenteuse mais plusieurs notions pharmacologiques doivent être connues concernant l'utilisation de la mifépristone :

- il faut rappeler que la mifépristone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère ;
- la mifépristone est métabolisée par le cytochrome p450 que certains ARV peuvent inhiber ou activer. En cas de diminution du taux plasmatique de mifépristone liée à une induction du cytochrome p450 par certains ARV, il est peu probable que l'efficacité de l'avortement médicamenteux soit diminuée. En effet il a été montré que la réduction de la dose de mifépristone à 100 mg (au lieu des doses de 600 ou 200 mg utilisées habituellement) conserve une très bonne efficacité.

Il n'y a pas de particularité de l'antibioprophylaxie et de la contraception post-IVG dans le contexte de l'infection par le VIH. En particulier, aucune étude ne permet de déconseiller la pose d'un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.

Dépistage du VIH et procréation

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse. Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche globale des recommandations (cf. chapitre « Dépistage »). Le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

Chez la femme enceinte

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès de la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi n° 93-121, article 48, du 27 juillet 1993). La femme enceinte peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ces cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de la HAS et du plan 2010-2014, de proposer un nouveau test au 6^e mois, voire à l'accouchement (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou conjoint infecté par le VIH ; partenaire originaire de pays de forte endémie ;
- partenaire ou conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples.

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte

Le dépistage du VIH doit lui être proposé (avant la grossesse et / ou au cours de l'examen du 4^e mois), car en cas d'infection méconnue, une primo-infection peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque élevé de transmission du virus à l'enfant.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse ou chez une femme vivant avec un partenaire séropositif et non dépistée depuis plus de 6 semaines, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide.

Grossesse

Aujourd'hui, la majorité des femmes enceintes vivant avec le VIH ont un traitement anti-rétroviral au long cours avant de débiter la grossesse. Si la femme n'a pas encore été traitée, le traitement est toujours indiqué pendant la grossesse pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). En effet, le contrôle de la charge virale est le moyen le plus efficace de prévention de la transmission virale [12,13].

Les choix des molécules à utiliser et du moment pour débiter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et de l'adhésion de la femme. Les grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent un suivi pluridisciplinaire individualisé.

Données épidémiologiques françaises

Environ 2 pour 1 000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1 500 naissances par an. L'Enquête périnatale française (EPF, Cohorte ANRS Co1), dont on estime qu'elle couvre les trois quarts des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH, permet de décrire les caractéristiques actuelles de ces femmes : 75 % sont originaires d'Afrique subsaharienne, la majorité n'ont pas d'activité professionnelle, 40 % ne vivent pas en couple, 20 % n'ont pas divulgué leur statut sérologique au géniteur. Néanmoins, 85 % connaissent leur séropositivité et 60 % sont déjà sous traitement avant de débiter leur grossesse.

Prévention de la transmission mère-enfant

Grâce notamment aux traitements antirétroviraux, le taux de TME du VIH-1 en France métropolitaine est passé à 0,54 % sur la période 2005-2011 (contre 15-20 % en l'absence de traitement). Cependant, on ne connaît pas le nombre d'enfants qui sont infectés alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion méconnue pendant la grossesse.

Les échecs de la prévention sont liés moins à des échecs de traitement qu'à des échecs de prise en charge. Dans la cohorte EPF, 2 % des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse, principalement parce qu'elles l'ont refusé. Néanmoins, l'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière [14] et reste particulièrement difficile dans les DFA.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste quelques cas résiduels de transmission. On connaît les principaux facteurs de risque [12] : défauts d'observance, début de traitement tardif, complications obstétricales.

L'efficacité de la prévention paraît ainsi plus liée au succès virologique qu'au type de traitement (nombre et classes des molécules) [12]. En pratique, l'objectif à atteindre est bien une charge virale indétectable. Le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant. Dans l'EPF (données 2012), la charge virale à l'accouchement est < 400 copies/mL chez 97 % des femmes et < 50 copies/mL chez 80 %. Chez les femmes recevant un traitement

antirétroviral pendant la grossesse (années 2000-2010), le taux de TME est de 0,4 % pour une charge virale VIH-1 à l'accouchement < 1 000 copies/mL (0,3 % lorsqu'elle est < 50 copies/mL), et passe à 5,9 % au-delà de 10 000 copies/mL.

Le risque de transmission virale dépend de la charge virale initiale et de la durée du traitement. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement antirétroviral est débuté précocement [12] et que le contrôle virologique est obtenu bien avant l'accouchement [13]. Dans une étude anglaise récente, l'obtention d'une charge virale indétectable avant l'accouchement était compromise lorsque le traitement était débuté en cours de grossesse avec une charge virale très élevée, supérieure à 10 000 voire 100 000 copies/mL ; en revanche pour une charge virale initiale < 10 000 copies/mL, une charge virale < 50 copies/mL était obtenue par un traitement débuté jusqu'à 26 SA [14]. Un accouchement prématuré autant qu'un début de traitement tardif peuvent compromettre le succès. À l'inverse, le risque de transmission est proche de zéro (0/2 259 dans l'EPF) lorsque le traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse si la charge virale reste < 50 copies/mL.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données sont issues davantage d'études de cohorte et de registres que d'essais thérapeutiques. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont peu informatifs. Le seul antirétroviral à disposer d'une AMM spécifique pour la femme enceinte est la zidovudine. Les RCP de la lamivudine et de l'atazanavir comportent des mentions de leur utilisation pendant la grossesse, sans que celle-ci ne soit spécifiée comme une indication du médicament. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication explicite est l'efavirenz. Pour tous les autres antirétroviraux, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les antirétroviraux.

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

Les effets indésirables sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Des cas d'acidose lactique ont été décrits lors de traitements par la didanosine et la stavudine, désormais contre-indiquées. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données concernant l'abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B* 5701). La tolérance de l'emtricitabine ne semble pas différer de celle de la lamivudine.

Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)

La névirapine comporte des risques plus fréquents chez les femmes que chez les hommes de toxidermie et d'hépatotoxicité lors de l'introduction du traitement (hors monodose). Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des femmes enceintes en Europe. L'expérience de l'efavirenz pendant la grossesse est insuffisante pour affirmer si le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques, est modifié par la grossesse.

Inhibiteurs de protéase (IP)

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, bien que les résultats des études de cohorte divergent.

Prématurité et multithérapie

Le taux d'accouchement prématuré est augmenté chez les femmes recevant une multithérapie [15]. Il s'agit principalement de prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH. En revanche, il n'y a pas de risque accru de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux antirétroviraux.

Toxicité chez l'enfant

Passage transplacentaire

Lors des premières préventions de la transmission mère-enfant par zidovudine et par névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie ; il s'agit historiquement de la première application de la PrEP. Toutefois, l'exposition aux médicaments *in utero* peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus [16,17]. Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les INTI et INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique [18]. Les IP ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20 % des concentrations maternelles pour les IP potentialisés par le ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir), avec des variations interindividuelles importantes. Le raltégravir semble bien traverser le placenta. Quant au maraviroc, son passage transplacentaire est faible.

Tératogénicité

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène est l'efavirenz. Ce risque a été contesté par certaines publications, ce qui a mené certains groupes d'experts à autoriser sa prescription en période péri-conceptionnelle (OMS, USPHS), mais des données récentes de la cohorte EPF montrent une augmentation significative du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition à l'efavirenz au premier trimestre [15]. Ce travail montre aussi une augmentation des cardiopathies congénitales associées à l'exposition à la zidovudine. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour le ténofovir et l'abacavir, les études de cohorte et registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif.

Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition

Leur survenue peut être anticipée au regard de la toxicité connue de la molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés liés à l'immaturation physiologique du fœtus et du nouveau-né et/ou à un comportement pharmacologique particulier de la molécule en période périnatale. Ainsi une anémie macrocytaire modérée et transitoire – principal effet délétère attendu de la zidovudine – a été observée chez le nouveau-né exposé *in utero* dès le protocole princeps. Attendue aussi, mais dans une moindre proportion, l'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ un enfant sur trois, témoignant d'une altération mitochondriale induite par la zidovudine. L'évaluation de la toxicité mitochondriale fœtale et néonatale de la zidovudine a fait l'objet d'une attention particulière. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central [19]. L'impact des autres molécules de la classe des INTI est beaucoup moins bien connu. Ainsi la toxicité sur le tubule rénal et le métabolisme osseux du ténofovir reste à étudier avec des marqueurs biologiques et de l'imagerie adaptés aux nouveau-nés. Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont possibles. Des enfants exposés en *pre-* et *post-partum* au lopinavir/ritonavir peuvent en effet présenter une dysfonction surrénalienne (*cf.* section « Nouveau-né ») ; cet effet n'a pas été décrit après une exposition uniquement pendant la grossesse [20].

Impact à long terme

L'identification d'éventuels effets à long terme – non cliniquement décelables à la naissance – est la question la plus difficile. La génotoxicité potentielle de la zidovudine, et plus généralement des analogues nucléosidiques qui tous possèdent à des degrés divers une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, obligent à une réflexion sérieuse sur ce sujet. Même si les conséquences cliniques de différents biomarqueurs de génotoxicité constatés à la naissance dans différents modèles animaux d'exposition *in utero* et chez les nouveau-nés exposés ne sont pas connues, plusieurs observations d'un possible effet clinique et biologique durable ont été rapportées.

Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante : la description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques, radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990. L'incidence de ces maladies dans la population générale est de l'ordre de 1/10 000 enfants dans les registres des pays du Nord. Même rare, l'incidence de 0,3 % observée dans la cohorte EPF peut être considérée comme un surrisque significatif. Le mécanisme physiopathologique de cette dysfonction mitochondriale persistante n'est pas connu [19,21].

Dysfonction myocardique : récemment, deux équipes américaines ont décrit des dysfonctions myocardiques chez des enfants et des adolescents exposés *in utero* à la zidovudine. Une altération mitochondriale progressive des fibres myocardiques – par analogie à l'effet observé à long terme après traitement par anthracycline – est évoquée mais le mécanisme de cette atteinte cardiaque reste à étudier. Comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines, l'effet est plus marqué chez les filles. Ces données sont à mettre en perspective avec la démonstration chez l'animal exposé *in utero* (souris et singes) d'une altération mitochondriale persistante du myocarde. Chez l'adulte traité par INTI, une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine de cet effet tardif de l'exposition *in utero* [22].

Altération de l'hématopoïèse : plusieurs cohortes ont constaté que les enfants exposés à la zidovudine présentaient à l'âge de 2 ans (et pour certains jusqu'à 8 ans) des taux légèrement plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes, que les enfants non exposés à la zidovudine. Cette atteinte modeste mais très significative sur le plan statistique signe une altération de la cellule souche hématopoïétique. Nous avons pu montrer que les cellules souches CD34+ sont le siège d'altérations fonctionnelles et présentent un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN [23].

Le questionnement pour la tolérance à long terme de la zidovudine s'accroît à la suite de nouvelles données sur son caractère génotoxique chez l'enfant exposé *in utero*. Ces enfants exposés à une association d'antirétroviraux comportant de la zidovudine présentent un taux de cellules aneuploïdes dans le sang du cordon trois fois plus élevé que des enfants témoins [23]. Ceci concorde avec plusieurs modèles de culture cellulaire en présence de zidovudine qui montrent un état d'instabilité chromosomique cellulaire associé à une fréquence accrue d'aneuploïdie. Ce phénomène est aussi retrouvé dans les modèles animaux (singe). Le devenir dans l'organisme de ces cellules aneuploïdes et leurs conséquences cliniques restent inconnus, mais leur détection persistante 3 ans après l'exposition *in utero* dans le modèle animal suggère la possibilité d'un effet à long terme [24]. Une première évaluation du risque de cancer dans la cohorte française ne montrait pas de surrisque de cancer mais pendant une durée d'observation encore limitée [25]. L'évaluation d'une éventuelle oncogenèse doit être impérativement poursuivie en lien avec le registre des cancers de l'enfant.

Recommandations 2013 pour la prévention de la transmission mère-enfant

Le concept fondamental est d'utiliser un traitement antirétroviral dans tous les cas avec pour objectif l'obtention d'une charge virale indétectable. C'est le plus important des trois volets de prévention de la transmission, qui se déclinent pendant la grossesse, pendant l'accouchement (période d'exposition maximale du fœtus au VIH) et chez le nouveau-né. Le traitement pendant la grossesse correspond au TasP, celui à l'accouchement au PrEP, et celui du nouveau-né à la prophylaxie postexposition. Lorsqu'une charge virale indétectable est obtenue au long cours pendant la grossesse, il suffit de mettre en œuvre des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il est nécessaire de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

La recommandation est de proposer à toute femme vivant avec le VIH-1 un traitement au long cours, débuté le plus tôt possible et poursuivi après l'accouchement.

Le suivi pluridisciplinaire doit être souligné. En raison de l'éloignement des grands centres hospitaliers et des restructurations hospitalières, beaucoup de femmes infectées par le VIH accouchent dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des antirétroviraux ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né. Les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'un staff pluridisciplinaire, ou à défaut par correspondance entre professionnels. Les visites obstétricales sont mensuelles, en alternance avec le clinicien VIH pour favoriser les bilans biologiques qui sont eux aussi mensuels. Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un accompagnement thérapeutique à l'observance, comprenant notamment la possibilité d'accéder à une ou plusieurs séances d'hospitalisation de jour, un contact avec un médecin spécialiste du VIH, un obstétricien référent, et si possible avec le pédiatre qui suivra l'enfant et, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. Les associations de patients peuvent apporter une aide importante.

Les professionnels et associations doivent encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. 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.

Quelles molécules choisir? (cf. tableau 1)

Le traitement doit respecter les règles usuelles d'efficacité et de tolérance, tout en tenant compte des spécificités de la grossesse. On privilégiera autant que possible les médicaments pour lesquels il existe des données solides, ce qui signifie de ne pas transposer chez les femmes enceintes l'évolution des pratiques de prescription hors grossesse. 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 les effets indésirables.

Le choix de première intention est une trithérapie comportant deux INTI et un IP associée au ritonavir (IP/r).

Les principaux INTI sont utilisables. La combinaison zidovudine + lamivudine dispose de la plus grande expérience clinique favorable et reste une option de première intention malgré ses toxicités connues. Le ténofovir, généralement en association avec l'emtricitabine, est une autre option de première intention, qui est désormais autant prescrite que la zidovudine chez la femme enceinte sans conséquence inquiétante à ce jour, même si le recul est moins important. L'abacavir est une alternative possible, après recherche de l'allèle HLA B*5701, mais reste moins étudiée. L'association de trois INTI n'est pas recommandée car moins efficace et à risque additif de toxicité mitochondriale.

Concernant les IP/r, on privilégie ceux pour lesquels il existe des données cliniques : lopinavir/r et atazanavir/r qui sont les plus étudiés ; darunavir/r, dont l'utilisation est croissante mais pour laquelle il existe peu de données de toxicité/tolérance pendant la grossesse. L'indinavir, le fosamprenavir et le saquinavir/r ne sont pratiquement plus utilisés, et on dispose de peu de données pour le tipranavir. Comme en dehors de la grossesse, il est recommandé de toujours associer le ritonavir aux IP pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces. La forme sirop du lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool.

Les experts français ne recommandent pas les INNTI en première intention si d'autres choix sont possibles. L'initiation de la névirapine est contre-indiquée notamment chez les femmes ayant des CD4 > 350/mm³ ou une hépatite virale associée, en raison du risque hépatique, mais on peut poursuivre la névirapine chez une femme qui la prenait déjà avant la grossesse. L'efavirenz reste contre-indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse pour son risque tératogène. En revanche, son utilisation est possible à partir du 2^e trimestre, même si l'expérience manque encore pour confirmer son innocuité. L'étravirine et la rilpivirine n'ont pas été étudiées pendant la grossesse et ne sont donc acceptables que lorsque les options de première intention ne sont pas utilisables. Les anti-intégrases sont réservées à des situations particulières, soit pour des raisons de résistance ou d'intolérance aux autres options, soit dans le cadre d'un traitement tardif afin d'obtenir une décroissance rapide de la charge virale. Pour le raltégravir, seules des petites séries de cas cliniques ont été rapportées chez

la femme enceinte en fin de grossesse, et il n'existe aucune donnée pour le dolutégravir ou l'elvitégravir. L'enfuvirtide est utilisable malgré le peu de données dans la mesure où il ne traverse pas la barrière placentaire. Le maraviroc est peu utilisé chez la femme enceinte et doit être réservé aux situations rares où aucune autre option n'est possible.

Posologies des antirétroviraux chez la femme enceinte

La grossesse entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre; cependant sous réserve d'une bonne observance au traitement, ces concentrations restent dans la zone thérapeutique.

Pour lopinavir/r, darunavir/r et saquinavir/r, on préconise deux prises par jour, alors qu'une prise par jour est possible avec l'atazanavir/r. Les données concernant la nécessité d'augmenter les doses au 3^e trimestre sont contradictoires, en raison d'une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques et d'une augmentation de la forme libre de l'IP, étudiée pour le lopinavir au 3^e trimestre [26]. Ainsi, nous préférons recommander une posologie standard d'IP/r, qui a montré une bonne efficacité sur des souches de VIH non résistantes dans les études de cohorte [27] avec possibilité de recours au dosage plasmatique et à l'adaptation de dose en cas de doute sur l'efficacité et/ou la tolérance.

Certaines études ont montré une réduction de concentration de l'atazanavir 300/100 mg au 3^e trimestre de 30 à 50 % lorsqu'il est associé au ténofovir, d'où la proposition d'augmenter les doses à 400/100 mg au 3^e trimestre, alors que cette dose expose à un risque majoré d'hyperbilirubinémie [28]. En revanche, d'autres études à la dose de 300/100 mg en association au ténofovir ont montré des concentrations d'atazanavir supérieures au seuil d'efficacité virologique pour des souches sensibles et un taux de succès virologique maximal. Ainsi, il n'y a pas de recommandation d'augmentation systématique de posologie en fin de grossesse, si la réponse virologique est optimale. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'atazanavir chez les patientes enceintes recevant à la fois du ténofovir et un antagoniste des récepteurs H2.

Pour le darunavir/r, les données pharmacologiques font recommander chez la femme enceinte l'administration de 600/100 mg deux fois par jour, car plusieurs études ont montré des concentrations plasmatiques résiduelles insuffisantes avec la dose de 800/100 mg une fois par jour [29,30].

Pour les INTI, il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique de la zidovudine, la lamivudine et l'abacavir; la concentration de ténofovir diminue de 15 % au 3^e trimestre sans nécessité d'ajuster la dose prescrite [31].

Pour les INNTI, les concentrations plasmatiques de névirapine et d'efavirenz ne sont pas modifiées par la grossesse.

En conclusion, la mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients : échec virologique, hépatopathie, suspicion d'inobservance, prise d'antisécroires gastriques ou autre médicament à risque d'interactions... (cf. chapitre « Traitement antirétroviral »).

Les principales situations thérapeutiques

La femme enceinte est déjà sous traitement

C'est la situation la plus fréquente aujourd'hui (60 % dans l'EPF). Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les antirétroviraux utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte (cf. ci-dessus). Les experts français réaffirment que l'efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. Néanmoins, si la femme est vue tardivement, après 14 semaines d'aménorrhée, l'efavirenz peut être poursuivi. Lorsque le traitement comporte des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'expérience chez la femme enceinte, le choix de le poursuivre ou de le modifier dépendra de l'indication initiale. S'il s'agit d'un traitement de première ligne pour lequel d'autres options sont possibles, il est recommandé de remplacer ces médicaments par des molécules de première intention pour la grossesse. C'est le cas notamment pour les anti-intégrases. En revanche,

toutes les molécules peuvent être maintenues s'il n'existe pas d'alternative raisonnable au vu d'antécédents d'intolérance, d'interactions ou de résistances. De même, lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules peu connues pendant la grossesse. En cas d'utilisation d'atazanavir sans ritonavir avant la grossesse, il est recommandé de modifier le traitement en rajoutant le ritonavir.

La femme enceinte 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 non suivie, ou d'une femme suivie mais sans traitement.

Quand débiter ?

Au vu de l'évolution des connaissances, le traitement doit être envisagé le plus tôt possible, tout en tenant compte du rapport bénéfices/risques qui est gradué selon les situations. Le traitement nécessite d'être instauré rapidement ; le prescripteur doit s'assurer que la patiente l'a compris et a accepté de le prendre régulièrement jusqu'à l'accouchement. En cas de déficit immunitaire marqué, le traitement doit être débuté au plus vite, dès le premier trimestre.

Dans la plupart des cas, le traitement peut être débuté au début du 2^e trimestre, à partir de 14 semaines d'aménorrhée. La précocité du traitement est particulièrement importante s'il existe un facteur de risque d'accouchement prématuré (notamment antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, toxicomanie, conisation du col) ou si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 5 log copies/mL), pour pouvoir atteindre une charge virale indétectable en cours de grossesse.

Si la femme a un nombre de CD4 > 500/mm³, une charge virale peu élevée (< 1 000 copies/mL) et aucun facteur de risque d'accouchement prématuré, on peut débiter le traitement à 14 SA. Dans ces situations à bas risque, le traitement peut également être différé jusqu'à 24-26 SA pour diminuer la période d'exposition du fœtus aux antirétroviraux, tout en préservant l'objectif virologique [14].

Le choix du traitement : situations habituelles et situations particulières

Dans la grande majorité des cas, une trithérapie de deux INTI et un IP/r est utilisable sans hésitation (cf. *supra*). Un certain nombre de situations se présentent en pratique clinique pour lesquelles d'autres choix sont envisageables. Ces alternatives sont fondées sur des niveaux de preuve plus faibles. Ainsi, elles doivent faire l'objet d'une concertation interdisciplinaire (ou d'un avis spécialisé) au cas par cas.

Cas des femmes ayant une charge virale spontanément basse

La monothérapie de lopinavir/r est une alternative possible à la trithérapie habituelle pour la prévention de la transmission mère-enfant tout en limitant l'exposition aux INTI. Elle a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135), où le traitement était débuté à 24-26 SA chez des femmes ayant des CD4 > 350/mm³ et une charge virale initiale < 30 000 copies/mL. L'efficacité sur la charge virale est inférieure à la trithérapie par zidovudine + lamivudine et lopinavir/r pour un seuil à 50 copies/mL, mais équivalente pour un seuil à 200 copies/mL [32]. Dans cette situation, on optimisera la réponse en débutant entre 14 et 24-26 SA. En cas de réponse virologique insuffisante, le traitement sera renforcé par deux INTI.

La monothérapie de zidovudine, longtemps utilisée et toujours recommandée dans certains pays [33], ne fait plus partie des recommandations françaises pour les femmes infectées par le VIH-1, de même que les bithérapies d'INTI qui ne pourraient répondre qu'à des situations exceptionnelles.

Dans les cas particuliers où la charge virale est spontanément indétectable, après avoir exclu une infection par le VIH-2, un laboratoire expert doit être sollicité pour effectuer une quantification à l'aide d'une technique différente

Prise en charge tardive

Qu'il s'agisse d'une femme non ou mal suivie, dépistée tardivement, ou non traitée, ces situations à haut risque nécessitent la mise en route rapide d'un traitement dont le degré d'urgence dépend du terme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation, classique ou à domicile, est envisageable :

- au 3^e trimestre, le traitement sera débuté sans retard après un test de confirmation VIH et l'information de la femme ;
- à l'approche du terme, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du bilan immunovirologique. Une trithérapie associant deux INTI et un IP/r est recommandée, comme pour d'autres femmes non traitées. L'association de l'enfuvirtide ou du raltégravir, peut se discuter au cas par cas, au vu du niveau de charge virale initiale et/ou du délai attendu de l'effet virologique. Ce délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant (cf. *infra*) ;
- en cas de dépistage pendant le travail par un test VIH rapide, une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée en cours de grossesse. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire une multithérapie qui doit être poursuivie au moins 2 semaines en *post-partum*, même si elle n'est pas poursuivie au long cours.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de zidovudine et d'intensifier le traitement postexposition par une trithérapie chez l'enfant (cf. paragraphe «Prise en charge du nouveau-né»).

Défaut de contrôle virologique

Lorsque la charge virale maternelle reste > 50 copies/mL autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement. Les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, interactions médicamenteuses ou avec d'autres produits. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des anti-rétroviraux et du test génotypique de résistance demandés en urgence. Le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne, la perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale (cf. ci-dessous).

Situations d'échec thérapeutique

Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des antirétroviraux et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec. Le traitement doit être changé sans attendre, selon les recommandations hors grossesse (cf. chapitre «ARV»); tous les médicaments antirétroviraux sont utilisables. En cas de vomissements favorisés par la grossesse, les antiémétiques peuvent améliorer l'absorption des médicaments.

En fonction d'une part de la situation sociale et administrative, d'autre part des aspects relationnels et psychologiques (difficulté à prendre les traitements liée au secret et à la confidentialité ou à la non-compréhension de l'indication), il peut être utile d'impliquer, outre le médecin, un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiatrices. On peut envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

Primo-infection pendant la grossesse

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est élevé, compte tenu du niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place rapide d'une combinaison antirétrovirale puissante, sans attendre le résultat du test génotypique

de résistance qui doit être systématiquement effectué (cf. chapitre «Primo-infection»). Le traitement comporte deux INTI et un IP/r, en rajoutant un inhibiteur d'intégrase ou de fusion si le diagnostic est fait au 3^e trimestre pour obtenir une charge virale indétectable plus rapidement.

Aux conséquences de la découverte de l'infection s'ajoutent celles du caractère récent de la transmission et une prise en charge globale rapprochée de la femme est recommandée, ainsi que son information sur les risques de transmission mère-enfant et leur prévention, et l'éventualité d'une interruption volontaire de grossesse.

La grossesse est une circonstance favorisant la transmission du VIH à la femme; une attention particulière aux signes cliniques et aux circonstances évocatrices de ce diagnostic est recommandée, afin de prescrire les examens qui permettront de l'affirmer.

Infections opportunistes

Le cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou à 15 %. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas (cf. chapitre «Infections opportunistes»).

Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère. Elle doit être précédée de la même évaluation que celle recommandée en dehors de la grossesse, avec en particulier la recherche d'infections opportunistes, un bilan de la situation personnelle (sociale, familiale, psychologique) avec un accompagnement renforcé après l'initiation du traitement antirétroviral. Cette situation peut nécessiter le recours à un traitement intensifié comme en cas de primo-infection, si la charge virale initiale est très élevée. Elle comporte un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, à dépister en cas de signes cliniques compatibles.

Interruption médicale de grossesse

L'interruption de grossesse pour motif maternel (IMG) est possible, après une demande exprimée par la femme, lorsque «la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme» (article L. 2213 du Code de santé publique de 2001. Cette formulation laisse une grande liberté d'appréciation du «péril grave». La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a prévu l'obligation d'avoir l'accord d'un membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, ainsi que d'un praticien spécialiste de l'affection dont la femme est atteinte, en l'occurrence l'infection à VIH.

Une interruption médicale de grossesse peut être discutée dans les situations suivantes :

- déficit immunitaire sévère chez une femme non traitée ou en échec de traitement, mettant en danger la santé de la femme et entraînant un risque de syndrome de restauration immunitaire lors du début de traitement;
- infection opportuniste ou affection maligne nécessitant des médicaments dangereux pendant la grossesse (bien que la décision d'interrompre la grossesse ne soit pas automatique, y compris pour des traitements par ganciclovir);
- infection foetale grave par le CMV (l'indication n'étant pas systématique en cas d'infection maternelle, mais étant fondée sur la mise en évidence de lésions chez le fœtus par l'échographie ou l'IRM);
- comorbidité sévère, par exemple atteinte cérébrale comportant des troubles cognitifs ou des fonctions supérieures, troubles psychiatriques compromettant la prise des antirétroviraux.

Des cas de femmes se trouvant dans une situation psychosociale de détresse, entraînant une impossibilité à suivre un traitement antirétroviral, peuvent conduire à des demandes d'interruption médicale de grossesse. Certaines ont été acceptées lorsque les problèmes ne peuvent pas être résolus par un soutien social et psychologique [34]. Cette décision doit être prise au cas par cas.

Co-infection VIH-VHC

Le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14 % (4 % en cas de mono-infection) avant l'ère des trithérapies antirétrovirales. L'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'est plus recommandée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité pour l'enfant.

Co-infection VIH-VHB

Le risque de TME du VHB est élevé, mais la prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 % des cas, telle qu'elle est recommandée lorsque la mère est mono-infectée par le VHB : immunoglobulines anti-VHB (30 UI/kg IV ou IM, à doubler en cas de présence d'Ag HBe chez la mère) à J0-J3 et vaccination anti-VHB à J0-J3, M1 et M6. L'échec de la sérovaccination concerne essentiellement les femmes ayant une virémie VHB élevée ($> 10^7$ UI log copies/mL), pour lesquelles un traitement antiviral est indiqué. Un traitement par ténofovir et lamivudine (ou emtricitabine) sera poursuivi s'il est en cours avant la grossesse et sera envisagé systématiquement dans le traitement antirétroviral s'il est initié au cours de la grossesse.

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O

Plusieurs cas de transmission mère-enfant de VIH-1 du groupe O ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle possible. Le suivi moléculaire du nouveau-né pourra être fait avec les techniques de charge virale adaptées (Abbott real-time PCR ou Roche Cobas Taqman v2 uniquement), et par la technique CNR spécifique du groupe O. Par contre, la recherche d'ADN proviral ne pourra être réalisée qu'avec une technique spécifique [35].

Il n'existe pas de données pour le groupe P et un seul cas d'enfant infecté par un VIH-1 groupe N a été rapporté [36].

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2

Malgré un taux spontanément faible de transmission mère-enfant du VIH-2 (de l'ordre de 1 à 3 %), une prévention systématique est recommandée.

Dans la cohorte périnatale française, le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 est de 0,34 % (0,04-1,23) avec deux cas rapportés parmi 585 couples mère/enfant [37]. La majorité des mères infectées par le VIH-2 ont reçu une prévention de la transmission par zidovudine seule; les deux cas de transmission correspondaient à une primo-infection non traitée et à une contamination postnatale chez une femme très immunodéprimée et en défaut de traitement.

Actuellement, la prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le *post-partum* suivent les mêmes principes que pour les infections par le VIH-1.

- les indications de trithérapie chez la femme sont les mêmes que hors grossesse : en présence de symptômes cliniques et chez les personnes asymptomatiques en cas de primo-infection, de diminution du nombre de lymphocytes CD4, en présence de comorbidité ou d'une charge virale détectable;
- la trithérapie comportera deux INTI (zidovudine et lamivudine ou ténofovir et emtricitabine ou abacavir et lamivudine) et 1 IP/r, en privilégiant le lopinavir/r; l'alternative est le darunavir/r. L'amprénavir et l'atazanavir ne sont pas recommandés, de même que les INNTI en raison d'une résistance naturelle du VIH-2 à cette classe;
- chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même avec une charge virale plasmatique indétectable (cf. chapitre « Diversité virale »), l'utilisation d'une trithérapie est envisageable, mais avec un bénéfice/risque discutable car non démontré. Une prévention

allégée de la transmission mère-enfant débutant au 3^e trimestre de la grossesse (plus précoce en cas de risque accru d'accouchement prématuré) est recommandée. Les options possibles sont : la zidovudine seule, utilisée dans la Cohorte EPF depuis une vingtaine d'années dans ces conditions, ou une monothérapie d'IP/r (lopinavir/r) par analogie au VIH-1 ;

- le traitement préventif sera interrompu après l'accouchement uniquement en l'absence d'indication pour la femme ;
- les indications de la perfusion d'AZT au moment du travail, de la césarienne programmée et du traitement du nouveau-né sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1, de même que la contre-indication à l'allaitement.

Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse

Le suivi biologique doit être rapproché :

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique tous les mois pour évaluer l'observance et l'efficacité du traitement ; la charge virale à 34-36 semaines d'aménorrhée permet de décider du mode d'accouchement ;
- lymphocytes CD4 une fois par trimestre ;
- évaluation simplifiée de la tolérance biologique aux antirétroviraux tous les 2 mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse. Les examens systématiques sont la NFS-plaquettes, les transaminases, et la créatininémie ainsi que la surveillance urinaire (glycosurie, protéinurie), qui fait partie du suivi mensuel obstétrical ; le bilan doit être adapté aux ARV prescrits (bilan phosphocalcique pour le ténofovir ; bilirubine pour l'atazanavir) ;
- dépistage du diabète conformément aux recommandations usuelles pour la femme enceinte à risque de diabète gestationnel, par une glycémie à jeun au premier trimestre, une HGPO avec 75 gr de glucose au 6^e mois ;
- un bilan lipidique n'est pas nécessaire : les triglycérides augmentent physiologiquement au cours de la grossesse. La mesure de la cholestérolémie est inutile, car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte.
- un test génotypique de résistance doit être systématiquement prescrit avant la mise sous traitement, comme en dehors de la grossesse, et en cas d'échec virologique sous traitement ;
- en raison de la carence habituelle en vitamine D chez les femmes enceintes infectées par le VIH, on propose une supplémentation systématique de 100 000 UI par voie orale à chaque trimestre de la grossesse. Dans ces conditions, un dosage sérique n'est pas nécessaire ;
- la supplémentation en fer et en acide folique est également recommandée, adaptée au suivi de la NFS-plaquettes.

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

Une toxicité hépatique peut survenir avec pratiquement tous les antirétroviraux. Une cytolysse, même modérée, doit faire rechercher une acidose lactique due aux INTI, une toxicité de l'IP ou du ritonavir, un accident immuno-allergique à la névirapine, ainsi que les autres causes médicamenteuses (paracétamol, cotrimoxazole), lithiasique, virales (hépatites A, B, C ou E, CMV, EBV) ou obstétricales (prééclampsie/HELLP syndrome, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique).

Lorsque l'exploration est en faveur d'un effet indésirable lié à un antirétroviral, le choix de changer ou de poursuivre, sous surveillance, ou de procéder à l'accouchement dépend de la sévérité de l'atteinte et du terme.

Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1

Avant initiation du traitement pendant la grossesse :

- bilan préthérapeutique comportant : lymphocytes CD4, charge virale VIH, génotype de résistance (si non fait antérieurement), NFS-plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie, glycémie à jeun ;
- sérologies VHA, VHB, VHC, syphilis (en l'absence de sérologies disponibles récentes), sérologies toxoplasmose et rubéole (si non documentées ou négatives antérieurement).

Suivi du traitement, à adapter selon les antirétroviraux, l'évaluation clinique et l'observance :

- suivi mensuel : charge virale VIH, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie et bandelette urinaire ;
- suivi trimestriel : lymphocytes CD4 ;
- suivi au 6^e mois (24-28 SA) : HGPO 75 gr ;
- dosages des concentrations plasmatiques des ARV : à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3^e trimestre de la grossesse.

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pris pendant la grossesse. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence. La perfusion de zidovudine diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement antirétroviral pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement [38]. En revanche, il n'est pas noté de bénéfice supplémentaire de la perfusion de zidovudine chez les femmes qui ont une charge virale faible à l'accouchement (< 400 copies/mL) [38]. Par ailleurs, des taux résiduels de transmission identiques sont observés sans perfusion de zidovudine dans les pays industrialisés et dans les pays en développement, attestant du faible gain supplémentaire qu'elle apporte.

Le groupe d'experts recommande de ne plus utiliser de perfusion de zidovudine chez des femmes ayant une charge virale < 400 copies/mL au bilan de 34-36 SA et en l'absence de complication obstétricale, après une discussion pluridisciplinaire du dossier. La consigne pour l'équipe obstétricale est d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.

L'indication de la névirapine *intra-partum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (cf. ci-dessus).

Dans tous les cas, la femme doit prendre son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Conduites obstétricales à tenir

Certains facteurs obstétricaux sont associés au risque de TME en l'absence de traitement antirétroviral ou avec un traitement suboptimal. En revanche, chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, les risques autour de l'accouchement ne sont pas suffisants pour apparaître comme significatifs dans les études de cohorte. Il faut toutefois garder à l'esprit que les données disponibles concernent des pratiques très prudentes au cours des dernières années et on ne peut pas exclure qu'il y ait un surrisque de TME avec le développement de pratiques identiques à celles réalisées chez les femmes non infectées.

Choix du mode d'accouchement

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission chez des femmes ayant une charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement [12,39]. Il est impossible de définir un

seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/mL dans les recommandations britanniques, < 1 000 copies/mL dans les recommandations américaines. Les données non publiées (NHSPC et ECS) montreraient une tendance non significative en faveur de la césarienne entre 50 et 400 copies/mL (TME 1 % vs 2,15 % pour la voie vaginale, $p=0,17$), ce qui explique le seuil de 50 copies/mL. À l'inverse, des données récentes et publiées de l'EPF ne montrent pas de réduction de la TME en cas de césarienne programmée pour des charges virales < 1 000 copies/mL [40]. Ainsi, même si le risque de TME augmente dès lors que la charge virale est détectable, il n'y a pas de donnée actuelle montrant un bénéfice à la césarienne.

Les experts maintiennent donc la recommandation d'un accouchement par voie basse si l'ARN-VIH-1 plasmatique est < 400 copies/mL. Dans le cas contraire, une césarienne est recommandée à 38 SA.

Chez une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants, le choix de la date reposant sur la durée de traitement antirétroviral, en considérant l'intérêt d'agir sur la réplication virale avant la césarienne, et sur le risque d'entrer en travail.

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

Manœuvres

Classiquement, sont contre-indiquées la version par manœuvres externes, l'amniocopie, ainsi que la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp. En l'absence d'études permettant d'affirmer la sécurité de ces manœuvres sous couvert d'antirétroviraux, la contre-indication est maintenue, du moins pour les gestes avec effraction cutanée. La réalisation d'une version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

Accouchement prématuré

Le risque de TME est augmenté en cas d'accouchement avant 33 semaines d'aménorrhée. Dans l'EPF, le taux est de 6,8 %, *versus* 1,2 % pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement antirétroviral, ce qui constitue un argument pour débiter précocement le traitement notamment en cas de facteur de risque de prématurité.

Rupture prématurée des membranes

L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou si les conditions obstétricales sont défavorables. De même, à partir de 34 SA, les experts recommandent le déclenchement ou la césarienne, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes récentes chez les femmes traitées par antirétroviraux ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes [41]. La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

Déclenchement

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication à l'induction du travail, dès lors que la charge virale maternelle est faible ou indétectable. La question se pose en cas d'indication au déclenchement, lorsque les conditions obstétricales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la charge virale plasmatique est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

Amniocentèse

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par antirétroviraux [42]. En cas d'amniocentèse, le traitement antirétroviral doit être débuté avant le geste; un délai d'au moins 2 semaines est conseillé. Il est possible de différer le geste jusqu'à obtenir une charge virale indétectable, mais ce n'est probablement pas indispensable et revient à retarder le diagnostic anténatal. Les experts déconseillent la biopsie de trophoblaste en raison des échanges sanguins plus importants que pour une amniocentèse; toutefois, ce geste peut être réalisé en cas de charge virale indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'une anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au premier trimestre, etc.).

Cerclage du col utérin

Une prophylaxie antirétrovirale est conseillée en cas de cerclage, selon les mêmes modalités que pour une amniocentèse.

Allaitement

L'allaitement maternel reste contre-indiqué malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement) [43]. L'allaitement artificiel demeure la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement et, contrairement aux pays à ressources limitées, il ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés.

Suivi de la femme dans le post-partum

Compte tenu de l'évolution des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement quel que soit le nombre de lymphocytes CD4. Le traitement peut être modifié pour simplifier les prises, en prenant en compte les interactions avec les contraceptifs (cf. annexe « Interactions médicamenteuses ») et le souhait de futures grossesses. En dehors du bénéfice individuel le traitement a aussi l'intérêt de réduire le risque de transmission sexuelle.

Dans de rares cas, l'arrêt du traitement antirétroviral est une alternative lorsque la femme l'a pris exclusivement comme prévention de la TME [44]. Lorsque le traitement comporte la névirapine, dont la demi-vie est longue, celle-ci est interrompue en premier alors que les autres molécules sont poursuivies au moins 14 jours pour éviter la sélection de mutants résistants aux INNTI. En cas de co-infection par le VHB, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement antirétroviral avec activité anti-VHB.

Le suivi du *post-partum* comporte un suivi gynécologique et la discussion d'une contraception si besoin. C'est une occasion à ne pas négliger pour la révélation de la séropositivité au conjoint. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de un à 2 mois après l'accouchement.

Il est important d'organiser le suivi à long terme de l'infection à VIH. Le médecin qui suit la mère doit penser à s'informer de la santé de l'enfant et l'encourager à l'amener en consultation en cas de symptôme inhabituel, tel qu'un retard de croissance, un retard de développement ou des troubles du comportement évoquant une toxicité secondaire à l'exposition aux antirétroviraux *in utero*.

Tableau 1. Prescription des antirétroviraux pendant la grossesse

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
CHOIX PRÉFÉRÉS			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé (NP-IIa) Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994 (NP-1), Grade A	Traitement ayant le plus de recul pour la prévention de la TME
Lamivudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé (NP-IIb)	Largement utilisé et étudié depuis 1997 (NP-IIa), Grade A bithérapie TME 1 % (NP-IIa)	
Ténofovir	Toxicité rénale ou osseuse inconnue chez le NNé	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Quelques données de cohortes (NP-IIb), Grade C	Utilisation croissante, nécessité de recherches avec suivi des enfants exposés
Abacavir	Hypersensibilité, typage HLA-B5701 nécessaire	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Grade C	Utilisation croissante
Emtricitabine		Équivalent à lamivudine	
IP/r	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre) Intolérance digestive Hépatotoxicité		
Lopinavir/r	Tolérance digestive	IP le plus utilisé et étudié : données d'efficacité et tolérance (NP-IIa), Grade B Essai monothérapie pour PTME (NP-IIa)	Largement validé en trithérapie
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le NNé	Études prospectives pendant grossesse, PK avec ritonavir peu modifiée	Utilisation croissante Toujours associé au ritonavir ; baisse de concentration possible avec ténofovir
Darunavir/r	Tolérance et toxicité peu connus pendant grossesse Manque de données au 1 ^{er} trimestre	Puissance d'action et tolérance hors de la grossesse Peu de données chez la femme enceinte, Grade C	Posologie conseillée en 2 prises/j (600/100 mg x 2/j)
ALTERNATIVES			
IP/r			
Saquinavir/r		Bonne tolérance (NP-IIa), PK peu modifiée par la grossesse, Grade B	Peu utilisée en 2013
INNTI			
Névirapine	Réactions cutanées, hépatotoxicité (NP-IIa), Risque de résistance (NP-Ia) : problème diminué par poursuite d'un traitement ARV	Large expérience mondiale, nombreux essais (NP-I a) Possibilité de prescription en monoprise, avec INTI	Éviter l'initiation en cours de grossesse, poursuivre si traitement en cours Prophylaxie d'urgence à l'accouchement, Grade A

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
Efavirenz	Tératogénicité animale Quelques cas de malformations chez l'enfant (NP-IIb) Attention aux risques neuro-psychiques	Utilisation possible après l'organogénèse (12 SA) Essais thérapeutiques en cours (Afrique), mais manque de recul, Grade C après l'organogénèse (12 SA mais pas de recul (NP III))	Seul ARV contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide	Voie injectable sous-cutanée	Pas de passage placentaire : pas de risque pour le fœtus Peu de toxicité pour la femme Action virologique rapide	Intérêt en cas de prise en charge tardive et/ou de virus résistant
DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES (NP III)			
Signaler au service de pharmacovigilance – <i>remplacer la molécule si possible</i>			
INNTI			
Etravirine	Aucune donnée		
Rilpivirine	Aucune donnée		
Anti-intégrase* INI			
Raltégravir	Données limitées Passage placentaire	Action virologique rapide	Intérêt en cas de prise en charge tardive, et/ou de virus résistant
Inhibiteur de CCR5			
Maraviroc	Aucune donnée		

*Pas de données pour Elvitégravir ou Dolutégravir.
NNé : nouveau-né.

Prise en charge du nouveau-né

Les objectifs de cette prise en charge sont : 1) de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ; 2) de poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ; 3) de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né a été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée pendant la 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 préventif de l'enfant

Principales molécules disponibles (cf. tableau 2)

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif postnatal est indiscutable en l'absence de traitement maternel [45]. En revanche, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse, que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement et que, de fait, très peu d'enfants sont infectés [46].

La zidovudine est la molécule la plus utilisée. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse est encore extrêmement réduite, excepté pour la lamivudine.

Les données issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique mettent en évidence une bonne tolérance de la névirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau né [47].

Parmi les IP, les principales données concernent le lopinavir/r. Outre la gravité du surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène-glycol et éthanol) ne permet pas son utilisation chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Chez le nouveau né à terme traité par lopinavir/r une augmentation de la 17OH progestérone au test de Guthrie a été décrite dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales [20]. Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale avec risque vital [20]. Par ailleurs, plusieurs cas de toxicité du lopinavir/r chez le prématuré, en particulier cardiaque, rénale ou comportant une hyperkaliémie ont conduit en 2011 à une alerte par la FDA. Cette molécule est contre-indiquée chez le prématuré. Si le lopinavir/r est utilisé, il doit l'être avec une grande prudence et étant donné la grande variabilité de pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. Il n'existe pas de données chez le nouveau-né sur les traitements par les autres IP/r.

Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace durant la grossesse et qui ont une charge virale plasmatique à l'accouchement <1 000 copies/mL, et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

Le traitement de référence est la zidovudine en monothérapie pendant 4 semaines, à dose réduite par rapport aux recommandations antérieures. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures de vie, par voie orale à la dose de 2 mg/kg toutes les douze heures pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes, en se basant sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure de dose lors de la prise de poids. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale (1,5 mg/kg toutes les douze heures initialement puis à partir de J15, 3 mg/kg toutes les douze heures).

Le remplacement de la zidovudine par la névirapine n'a pas été évalué en dehors d'études d'allaitement sécurisé.

Nouveau-né à terme avec risque élevé d'infection : renforcement du traitement préventif

Indications de renforcement

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (cf. section «Grossesse»). Des données récentes issues d'une étude randomisée ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif comportant au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse [45]. Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par la zidovudine par 3 doses de névirapine ou par la zidovudine associée à la lamivudine et au nelfinavir par rapport à une monothérapie de zidovudine. Par ailleurs, le renforcement du traitement postnatal a un impact sur la transmission *per-partum* et non sur la transmission *in utero*, ce qui explique probablement que son efficacité n'ait été démontrée que pour les mères non traitées. Des résultats similaires non publiés ont été retrouvés dans l'EPF ; en revanche, aucune efficacité de ce renforcement n'a pu être montrée quand la mère avait été traitée pendant la grossesse ou l'accouchement sous réserve toutefois d'effectifs limités.

Ainsi le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est :

- recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse ;

- recommandé si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) et/ou si la charge virale maternelle reste élevée (ARN VIH plasmatique > 1 000 copies/mL) à l'accouchement;
- discuté, en cas de facteur de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamnionite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction). La décision doit être prise au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères [41]. Toutefois, même en cas de charge virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement postnatal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessure du nouveau-né pendant l'extraction.

Schémas de renforcement

Chez le nouveau-né à terme, deux schémas de renforcement sont proposés :

- *le choix préférentiel est* : zidovudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux premières semaines puis 4 mg/kg toutes les 12 heures les deux dernières semaines) + lamivudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine pendant deux semaines (2 mg/kg toutes les 24 heures). Le risque d'induction de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson est limité par l'utilisation de zidovudine + lamivudine poursuivie au décours de l'arrêt de la névirapine ;
- *de manière exceptionnelle après contact avec un centre expérimenté*, en cas de notion de virus résistant à la névirapine chez la mère : zidovudine + lamivudine + lopinavir/r pendant quatre semaines avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance impérativement avant 48-72 h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt. 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 difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation, au moins pour les premiers jours.

Nouveau-né prématuré

Précautions d'utilisation des antirétroviraux

Chez le nouveau-né prématuré de plus de 1 000 grammes (gr), le schéma de prophylaxie par la zidovudine sera identique à celui du nouveau-né à terme. Chez le nouveau-né de moins de 1 000 gr, l'observation fréquente de surdosages aux doses unitaires précédemment indiquées motive une réduction des doses administrées à 0,5 mg/kg/dose per os (ou 0,3 mg/kg/dose par voie IV) pendant les quatre semaines de prophylaxie et sans augmentation de dose à J15.

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids inférieur à 1 000 gr est recommandé afin d'adapter les doses unitaires. Toutefois, les délais pour obtenir les résultats des dosages doivent être raccourcis, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15 qui modifie encore la pharmacocinétique.

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 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré.

Indications et schémas de renforcement

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/mL pour les prématurés de moins de 33 SA.

Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer le métabolisme des antiviraux. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Ainsi chez le prématuré < 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement est supérieure à 500 copies/mL) ou chez le prématuré \geq 33 SA présentant un risque élevé de transmission, le renforcement recommandé est :

- si la voie orale est possible : l'association de zidovudine pendant quatre semaines (schéma adapté au poids < ou \geq 1 000 gr) + lamivudine pendant 4 semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine pendant 2 semaines (2 mg/kg toutes les 24 heures) ;
- si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale : l'association de la zidovudine initialement par voie IV (schéma adapté au poids < ou \geq 1 000 gr) à 3 doses de névirapine orale à H0, H48 et J6 (2 mg/kg/dose). Dès que la voie orale est possible, la zidovudine peut être passée par voie orale selon les modalités évoquées précédemment pour une durée totale de 4 semaines. Les 2^e et 3^e doses de névirapine seront administrées si l'état digestif de l'enfant le permet.

Ce schéma d'administration de 3 doses de névirapine limite le nombre de prises orales et correspond à celui de l'unique étude randomisée de renforcement dont le terme minimal à l'inclusion était de 32 semaines [45]. La dose unitaire retenue de 2 mg/kg s'appuie sur des données rassurantes de pharmacocinétique.

Comme la zidovudine, la névirapine sera diluée au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale. Dans tous les cas le lopinavir/r est formellement contre-indiqué.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine. Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Le type de prévention postnatale pour le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence. En résumé, en dehors, des situations permettant une prophylaxie standard (charge maternelle indétectable, virus résistant à d'autres molécules que la zidovudine en l'absence d'indication de renforcement), les autres situations doivent être discutées au cas par cas avec le virologue et le pédiatre référent.

Nourrissons de mères infectées par le VIH-2

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent par analogie avec le VIH-1 la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né, associée à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question. Le traitement préventif renforcé est discuté en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée : zidovudine + lamivudine +/- lopinavir/r.

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

Prise en charge en salle de travail

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

Allaitement

L'allaitement maternel reste contre-indiqué malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement). Cependant, le risque résiduel bien que faible n'est pas nul. Par ailleurs, des questions sur l'innocuité du passage des antirétroviraux dans le lait maternel restent posées. L'allaitement artificiel reste la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale et ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays du Nord contrairement à ce qui est observé dans les pays aux ressources limitées.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontale » est tout à fait exceptionnel en France; des observations récentes ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson.

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1 %, rend excessive la prescription systématique de cotrimoxazole à visée prophylactique.

Le calendrier vaccinal en vigueur doit être appliqué sans délai excepté pour le BCG qui doit être décalé après le diagnostic de non-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson.

Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant

Le diagnostic virologique utilise les techniques de biologie moléculaire par détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique sur le plasma sanguin. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement.

Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements. Inversement pour affirmer l'absence d'infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, et ce quel que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les pre-

miers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection *in utero*.

En pratique, la recherche du virus doit être effectuée à la naissance (J0-J3), à 1, 3 et 6 mois (cf. tableau 3). Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne et tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral, le diagnostic d'infection est difficile, car si la primo-infection de l'enfant a lieu malgré les traitements, cette primo-infection est quasiment « décapitée » par les antirétroviraux et le niveau d'infection de l'enfant est alors très faible. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée. En cas d'allaitement maternel pratiqué malgré la contre-indication, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. 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.

Dans le cas d'enfant présentant des symptômes cliniques et dont la sérologie de la mère n'est pas connue :

- s'il a moins de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH (ainsi qu'à la mère) et une charge virale en cas de résultat positif ;
- s'il a plus de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH qui permettra d'affirmer la présence ou l'absence d'infection.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois, délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé. L'autre argument pour le suivi sérologique est le risque de transmission postnatale. Le risque de contamination postnatale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France ; quelques rares cas ont été décrits lors de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson. En cas d'allaitement maternel, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Si l'enfant a plus de 18 mois et qu'il est né de mère de statut sérologique inconnu, un test sérologique suffira pour affirmer ou infirmer l'infection de l'enfant.

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection d'ADN-VIH-2 (laboratoires spécialisés) sont recommandées car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

La toxicité de la zidovudine est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) ; des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées. Biologiquement, la surveillance est hématologique et biochimique (cf. tableau 3), à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et en cas de symptômes. La constatation d'une perturbation significative (> grade 2) pendant le traitement conduit le plus souvent à son arrêt définitif ou son remplacement par une autre molécule en cas de risque élevé de transmission. La constatation d'une hyperlactatémie peut être liée aux conditions de prélèvement. Elle impose de vérifier l'existence de signes cliniques d'acidose lactique, voire d'être contrôlée avant de modifier le traitement (cf. tableau 3).

En cas d'exposition à l'atazanavir *in utero*, il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie dans les premiers jours en plus du prélèvement au sang de cordon. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexpliqué, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>) ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF pour les nourrissons inclus dans l'EPF (<http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>). Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ansm.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 inexplicquée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est asymptomatique. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie. Le praticien prenant en charge la mère peut aussi avoir un rôle de dépistage au long terme d'événements cliniques significatifs chez l'enfant par le recueil d'informations auprès de la mère qu'il suit.

Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100 % à initier à la naissance, qui se poursuit 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 l'infection maternelle par le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant à la fois pour le bon déroulement des vaccinations 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 séroposativité de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche spécifique au cas par cas discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre au même titre que l'infectiologue de la mère doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psycho-social de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

Accompagnement des nourrissons – Relations avec les parents

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance [48]. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séroposativité. Il est aussi très important d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer ; on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel.

- Les objectifs de l'accompagnement psychologique sont :
- de repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;
 - d'être à l'écoute des difficultés psychologiques : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité, fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;
 - d'informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ; Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein ;
 - de s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants voire à une médiation inter-culturelle ;
 - de 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.

Tableau 2. Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Zidovudine Rétrovir®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Poids ≥ 1 000 gr	Per os : 2 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2 pendant 2 semaines IV : 1,5 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 3 mg/kg x 2 pendant 2 semaines	naissance
		200 mg/20 mL à diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids < 1 000 gr	Per os : 0,5 mg/kg x 2 pendant 4 semaines IV : 0,3 mg/kg x 2 Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	3 mois (FDA naissance)
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer incluant un antiacide, à garder à + 4°C	10 mg/mL	À jeun	100 mg/m ² x 1 (ou 50 mg/m ² x 2)	naissance (FDA 2 semaines)

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Dans le cadre d'une trithérapie	Traitement continu : 2 mg/kg x 1 pendant 2 semaines) Schéma en 3 prises (renfor- cement chez le prématuré à risque élevé d'entéro- pathie) : 2 mg/kg à H0, H48 et J6 La 2 ^e et la 3 ^e dose sont administrées si l'état diges- tif le permet	2 mois (FDA naissance)
Lopinavir /r Kaletra ®	Suspension	80 mg/mL de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdo- sage	Posologie notifiée en ml et mg/prise et non en mg/ kg +++ Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2 (soit 80 mg dose totale par prise) Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15	2 ans (FDA 14 j)

Tableau 3. Suivi biologique des nourrissons de mères infectées par le VIH

EXAMENS	CORDON	J0-J3	M1	M3	M6	M12	M18 à 24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH		x	x	x	x		
Sérologie VIH							x
NFS – Plaquettes		x	x	x	x	x	x
ASAT, ALAT		x	x	x	x	x	x
Lipase		x	x	x			x
Ionogramme		x	x	x			x
Urée, créatinine		x	x	x			x
Calcium, phos- phore		x	x	x			x
Lactates			x	x	x*		x*
CPK – LDH			x	x	x*		x*
Bilirubine**	x						

*Si anomalies sous traitement ou symptômes cliniques.

**Si traitement maternel par atazanavir.

Points forts

Désir d'enfant

- La question du désir d'enfant doit faire partie du suivi et doit être abordée avec toute femme ou homme vivant avec le VIH.
- L'information du partenaire d'une personne infectée par le VIH comporte deux aspects : le partage éventuel du secret concernant l'infection à VIH, qui est à encourager vivement, et les informations sur les modalités possibles de la procréation.
- La fertilité féminine diminuant avec l'âge, notamment après 35 ans, et en cas d'infection par le VIH, incite à évaluer le pronostic de fertilité et à débiter la prise en charge précocement.
- Au sein d'un couple hétérosexuel stable, le risque de transmission du VIH lors de rapports sans préservatif est très faible (estimé à moins de 1/10 000) dans les conditions de charge virale plasmatique indétectable au long cours sous traitement antirétroviral et en l'absence d'inflammation du tractus génital et d'IST.
- Chez un homme ayant une charge virale plasmatique indétectable au long cours, l'excrétion virale dans le sperme est peu fréquente, mais reste possible de façon persistante ou intermittente, en particulier en cas d'inflammation génitale. L'excrétion virale dans les voies vaginales de la femme traitée au long cours est moins étudiée, elle semble également peu fréquente.
- La PrEP (traitement préexposition), soit lors de rapports ciblés, soit pendant la période de tentatives de procréation naturelle, n'a pas encore fait l'objet d'études d'envergure et ne peut être recommandée.
- L'assistance médicale à la procréation (AMP) répond à deux objectifs dans le contexte du VIH : permettre au couple de procréer sans renoncer aux préservatifs et/ou traiter une infertilité.

Dépistage

- La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation réglementaire ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

Contraception et interruption volontaire de grossesse

- Les contraceptifs oraux, l'implant, les patchs et anneaux ont une activité modifiée chez les femmes traitées par les antirétroviraux inducteurs enzymatiques (IP/r et certains INNTI), ce qui nécessite de contrôler les interactions possibles au moment de leur prescription.
- Chez certains couples motivés pour éviter tout risque de transmission sexuelle, le préservatif masculin peut faire office de contraception avec une bonne efficacité.

Grossesse

- Chez une femme vivant avec le VIH, la grossesse doit être considérée à risque nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.
- Un traitement antirétroviral est toujours indiqué pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH (TME) par un contrôle précoce de la charge virale maternelle, qui doit être indétectable avant et pendant l'accouchement. Le risque de TME du VIH-1 est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est basse (0,3 % lorsque la charge virale maternelle à l'accouchement est inférieure à 50 copies/mL) d'autant que la durée du traitement est longue, et ce indépendamment des antirétroviraux utilisés.

- La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine à l'accouchement sont des moyens de prévention de la TME dont l'efficacité est prouvée lorsque la femme enceinte n'a pas reçu d'antirétroviraux ou lorsque sa charge virale plasmatique reste élevée; il apparaît prudent de recommander la mise en œuvre de ces mesures dès lors que la charge virale dépasse 400 copies/mL.
- Le risque de malformations chez les enfants exposés aux antirétroviraux n'est pas globalement augmenté; cependant, les données récentes confirment que la prise d'efavirenz au premier trimestre est associée à une augmentation du risque de malformations du système nerveux et la prise de zidovudine à des cardiopathies.
- Une augmentation du taux d'accouchement prématuré est associée aux traitements par multithérapie avec IP/ritonavir.
- Le risque que représente pour l'enfant l'exposition aux antirétroviraux reste une préoccupation, y compris pour les molécules les plus largement et anciennement prescrites. Une pharmacovigilance particulière (telle qu'elle est réalisée dans la cohorte nationale EPF) est recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données (ténofovir, darunavir, raltégravir et autres INI, maraviroc, étravirine, rilpivirine).

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ARN VIH-1 ou VIH-2 ou par PCR ADN VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens PCR négatifs dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance de l'exposition périnatale aux antirétroviraux, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale.

Le groupe d'experts recommande :

Désir d'enfant

- d'adresser les personnes qui souhaitent avoir un enfant à une consultation préconceptionnelle spécialisée pour présenter aux couples le plus objectivement possible les différentes modalités de conception et leurs risques respectifs, en fonction de leur bilan de fertilité et de leur histoire VIH :
 - . la procréation naturelle,
 - . l'auto-insémination, lorsque la femme est infectée par le VIH,
 - . l'AMP;
- d'évaluer les conditions d'une procréation naturelle selon 4 volets :
 - . virologique : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique stable et indétectable depuis au moins 6 mois (AI),
 - . génital : absence d'infection, d'inflammation ou de plaie génitale chez l'homme et la femme (vérifiée au besoin par prélèvements microbiologiques et spermio-
logiques) (BII),
 - . fertilité de l'homme et de la femme : explorations à adapter à l'âge et aux antécédents (BIII),
 - . repérage par le couple de la période d'ovulation afin de limiter les rapports sans préservatif à la période de l'ovulation tout en augmentant les chances de procréation (BIII);
- de maintenir ou d'obtenir une charge virale indétectable chez le/la partenaire vivant avec le VIH afin de réduire au maximum le risque de transmission, lorsque le choix d'une procréation naturelle est retenu au sein d'un couple séro-différent; ce choix doit être discuté avec le couple par les spécialistes du VIH et de la reproduction (AII);

- d’informer les couples de la très faible probabilité de grossesse par procréation naturelle quand l’AMP est récusée pour insuffisance ovarienne, pour éviter des prises de risque inutiles (BII);
- de suivre la sérologie VIH de la personne non infectée, qu’il y ait succès ou échec des tentatives de procréation (BII).

Dépistage

- de proposer un contrôle de la sérologie VIH en début de grossesse, à la consultation du 6^e mois, voire à l’accouchement, aux femmes séronégatives qui sont exposées à un risque particulier de transmission (partenaire séropositif, ou de statut sérologique inconnu, multipartenariat) (AII);
- de proposer, à l’arrivée en travail, un test rapide de dépistage à toute femme dont le statut VIH n’est pas connu (de même que chez une femme ayant un partenaire séropositif) (AII);
- d’inciter et de proposer le test de dépistage aux futurs pères et aux partenaires sexuels (AII);
- de proposer systématiquement le test de dépistage chez toute femme consultant pour IVG (AIII).

Contraception et interruption volontaire de grossesse

- de rechercher systématiquement les interactions entre antirétroviraux et contraceptifs hormonaux (AII);
- de privilégier les dispositifs intra-utérins pour les femmes infectées par le VIH, associée au préservatif masculin (AII);
- d’utiliser les œstroprogestatifs et progestatifs, en l’absence de contre-indication, chez les femmes qui prennent un traitement ne comportant pas d’inducteurs enzymatiques (BIII).

Grossesse

- chez une femme recevant un traitement avant d’être enceinte, de le poursuivre s’il est efficace et bien toléré, sauf s’il comporte un médicament contre-indiqué durant la grossesse (cas de l’efavirenz avant 14 SA); dans la mesure du possible, il convient de privilégier les antirétroviraux recommandés en première intention chez la femme enceinte (*cf.* recommandations 3 à 5) (AII);
- de réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché, comportant une séance d’évaluation thérapeutique mensuelle (charge virale et tolérance), avec une ou plusieurs séances d’hospitalisation de jour pendant la grossesse selon la situation sociale, obstétricale, l’observance, et les résultats immunovirologiques;
- de débiter le traitement pour la prévention de la TME à partir de 14 SA chez une femme qui ne présente pas de déficit immunitaire (AII); si la charge virale est inférieure à 10 000 copies/mL et qu’il n’y a pas de facteur de risque d’accouchement prématuré, il est possible de le différer au plus tard à 24 SA pour diminuer les effets indésirables potentiels (BII);
- d’utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP associé au ritonavir faible dose (AII);
- de prescrire comme INTI de première intention l’association de zidovudine + lamivudine (AII), ou bien de ténofovir + emtricitabine, l’abacavir pouvant aussi être utilisée en l’absence d’allèle HLA B5701 (BII);
- de prescrire un IP/r, en privilégiant le lopinavir, l’atazanavir ou le darunavir (BII);
- de ne réaliser une césarienne prophylactique à 38 semaines d’aménorrhée que lorsque la charge virale en fin de grossesse est supérieure à 400 copies/mL à 36 SA (BII); une co-infection par le VHC ou le VHB n’est pas une indication de césarienne (BIII);

- en cas de rupture prématurée des membranes :
 - . à terme (après 34 SA), de ne pas attendre pour déclencher ou Césariser en cas de haut risque de TME (notamment dernière charge virale supérieure à 1 000 copies/mL) (BII);
 - . avant 34 SA, la décision multidisciplinaire doit se fonder sur l'âge gestationnel et le contrôle de la charge virale maternelle; si la femme est traitée par antirétroviraux et surtout si sa charge virale est indétectable, il convient de privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprofylaxie et éviter une naissance très prématurée, sauf au moindre signe de chorioamniotite (BII);
- de ne recommander la perfusion de zidovudine pendant l'accouchement uniquement si la dernière charge virale maternelle est supérieure à 400 copies/mL ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorio-amniotite pendant le travail (BII);
- de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si les $CD4 > 500/mm^3$ pour le bénéfice à long terme de la femme (BII) et pour diminuer le risque de transmission sexuelle au sein du couple (AII).
- de maintenir la contre-indication de l'allaitement maternel en France chez les femmes infectées par le VIH (AI).

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- de proposer un traitement postnatal prophylactique par la zidovudine pendant 4 semaines (AI);
- de renforcer le traitement postnatal dès la naissance, dans les cas suivants :
 - . mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse (AII),
 - . ARN-VIH maternelle plasmatique $> 1\ 000$ copies/mL à l'accouchement (AII),
 - . traitement maternel de durée insuffisante (inférieur à 4-6 semaines) (AII);
- d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines (AII);
- d'abaisser à 400 copies/mL le seuil de la charge virale maternelle à l'accouchement pour renforcer le traitement du prématuré de moins de 33 SA; les options de renforcement sont les mêmes que pour le nouveau-né à terme. Si la voie orale est impossible; il faut débiter par la zidovudine IV et la névirapine en 3 prises orales à H0, H48 et J6, si l'état digestif le permet (BIII) et passer dès que possible à la zidovudine par voie orale pour un total de 4 semaines;
- de ne pas utiliser le lopinavir/r chez le prématuré;
- de n'utiliser le lopinavir/r chez le nouveau-né à terme que dans des circonstances exceptionnelles (nécessité de renforcement ou virus résistant à la névirapine) dans un centre expérimenté (BII);
- de ne plus prescrire systématiquement au nouveau-né une prévention par le cotrimoxazole dans l'attente du diagnostic de l'infection à VIH (BIII);
- de mettre en place le calendrier vaccinal normalement, excepté le BCG qui doit être reporté après la confirmation de l'absence d'infection par le VIH (BIII).

RÉFÉRENCES

1. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS one*. 2013; 8(2) : e55747.
2. 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(5) : 757-66.
3. Dulouost E, Leruez-Ville M, Guibert J et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*. 2010; 24(10) : 1595-8.
4. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *AIDS*. 2012; 26(8) : 971-5.
5. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS*. 2010; 24(16) : 2489-97.
6. Ohl J, Partisani M, Demangeat C et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010; 38(5) : 313-7.
7. Bujan L, Hollander L, Coudert M et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected : results from the European CREATHE network. *AIDS*. 2007; 21(14) : 1909-14.
8. Semprini AE, Macaluso M, Hollander L et al. Safe conception for HIV-discordant couples : insemination with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(5) : 402 e1-9.
9. Leruez-Ville M, Thioung N, Poirot C et al. Intracytoplasmic sperm injection with microsurgically retrieved spermatozoa in azoospermic men infected with human immunodeficiency virus 1 or hepatitis C virus : the EP43 AZONECO ANRS study. *Fertil Steril*. 2013; 99(3) : 713-7.
10. Fridman S, Goujard C, Taburet AM, Faucher P. Particularités de la contraception chez les femmes infectées par le VIH. *Rev Gynécol Obstét (Paris)*. 2013; 16.
11. Stringer EM, Kaseba C, Levy J et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug; 197(2) : 144. e1-8.
12. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008; 22(2) : 289-99.
13. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery : a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010; 50(4) : 585-96.
14. Read PJ, Mandalia S, Khan P et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery ? *AIDS*. 2012; 26(9) : 1095-103.
15. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy : role of the ritonavir boost ? *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9) : 1348-60.
16. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF et al. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV : a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57(4) : 290-6.
17. Blanche S, Warszawski J. Tolerance of antiretroviral drugs during pregnancy. *Med Sci (Paris)*. 2013; Apr; 29(4) : 383-8.
18. Else LJ, Taylor S, Back DJ et al. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites : the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther*. 2011; 16(8) : 1139-47.
19. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999; 354(9184) : 1084-9.
20. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA*. 2011; 306(1) : 70-8.
21. Brogly SB, DiMauro S, Van Dyke RB et al. Short communication : transplacental nucleoside analogue exposure and mitochondrial parameters in HIV-uninfected children. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(7) : 777-83.
22. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers : NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(1) : 76-85.
23. André-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E et al. Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed in utero to a Zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis*. 2013 Jul; 208(2) : 235-43.

24. Olivero OA, Torres LR, Gorjifard S et al. Perinatal Exposure of Patas Monkeys to Antiretroviral Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Induces Genotoxicity Persistent for up to 3 Years of Age. *J Infect Dis.* 2013 Jul ; 208(2) : 244-8.
25. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2008 ; 22(16) : 2165-77.
26. Else LJ, Douglas M, Dickinson L et al. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ; 56(2) : 816-24.
27. Lambert JS, Else LJ, Jackson V et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med.* 2011 ; 12(3) : 166-73.
28. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011 ; 12(9) : 570-9.
29. Courbon E, Matheron S, Mandelbrot L et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic of Darunavir/ritonavir-containing Regimen in Pregnant HIV+ Women. 19th CROI 2012, Seattle, WA, USA. Abstract 1011.
30. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastrì E et al. Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naïve pregnant woman : pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. *AIDS.* 2010 ; 24(7) : 1083-4.
31. Benaboud S, Hirt D, Launay O et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics : a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ; 56(2) : 857-62.
32. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J et al. Lopinavir/ritonavir Monotherapy as a Nucleoside Analogue-Sparing Strategy to Prevent HIV-1 Mother-to-Child Transmission. The ANRS 135 PRIMEVA phase II/III Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2013 Jun 12.
33. Taylor GP, Clayden P, Dhar J et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med.* 2012 Sep ; 13 Suppl 2 : 87-157.
34. Piel B, Azria E, Oury JF et al. Terminations of pregnancy for maternal indications in the Paris area : A retrospective multicenter study in the period between the 2001 French law on termination of pregnancy and the new bioethics law]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Jun ; 42(4) : 342-50.
35. Gueudin M, Lemée V, Ferre V et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 ; 36(1) : 639-41.
36. Roques P, Robertson DL, Souquière S et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS* 2004 ; 18(10) : 1371-81.
37. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, et al. 2010. Mother-to-child transmission of HIV-2 infections from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 51(7) : 833-43.
38. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the cART Era ? *Clin Infect Dis.* 2013 May 31.
39. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008 ; 22(8) : 973-81.
40. Briand N JC, Sibiude J, Azria E et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun 17.
41. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Dec ; 207(6) : 482. e1-5
42. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 ; 200 : 160.e1-9.
43. Jamieson DJ, Chasela CS, Hudgens MG et al. Maternal and infant antiretroviral regimens to prevent postnatal HIV-1 transmission : 48-week follow-up of the BAN randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 ; 379(9835) : 2449-58.
44. Briand N, Mandelbrot L, Blanche S et al. Previous antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission of HIV does not hamper the initial response to PI-based multitherapy during subsequent pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Jun 1 ; 57(2) : 126-35.
45. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(25) : 2368-79.
46. Thorne C, Semenenko I, Pilipenko T et al. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in Ukraine : results from a birth cohort study. *BMC Infect Dis.* 2009 ; 9 : 40.
47. Hudgens MG, Taha TE, Omer SB et al. Pooled individual data analysis of 5 randomized trials of infant nevirapine prophylaxis to prevent breast-milk HIV-1 transmission. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(1) : 131-9.
48. Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD et al. [Impact of maternal HIV status on family constructions and the infant's relational environment during the perinatal period]. *Arch Pediatr.* 2013 ; 20(1) : 1-8.

10

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

La prise en charge du nouveau-né avant le diagnostic d'infection et le suivi de l'enfant non infecté par le VIH sont traités dans le chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».

Introduction

Environ 1 500 enfants infectés par le VIH vivent en France. Le taux de nouvelles infections pédiatriques est très faible de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an [1]. En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 à 15 nouveau-nés infectés par le VIH-1 naissent chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie [1]. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants. Bien que rares, quelques diagnostics tardifs, en général au stade Sida, sont aussi effectués chez des enfants nés en France dont les mères ont échappé au dépistage (dépistage non fait pendant la grossesse, ou primo-infection maternelle en cours de grossesse ou d'allaitement). L'évolution de l'infection pédiatrique est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents. Outre les difficultés de prise en charge thérapeutique et psychologique à cet âge, se pose le problème de la transition en service d'adultes qui nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont, quant à eux, pour la plupart suivis en médecine adulte. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles – d'origine africaine pour la plupart – justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. Enfin, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé.

Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable, pour restaurer les capacités du système immunitaire, bloquer toute progression de la maladie et prévenir la sélection de mutations de résistance. L'essentiel des connaissances est extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant infecté.

Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant

En l'absence de traitement, la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de Sida de l'ordre de 4 à 5 % par an. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée dans le tableau 1 en annexe du chapitre. Environ 2 % des enfants ont un profil de non progressseurs à long terme (à 10 ans) [2]. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement antirétroviral efficace.

Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie

Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antirétroviraux. D'importants efforts doivent encore être faits par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées et au goût acceptable. Aucune des formulations combinées associant deux ou trois antirétroviraux n'est disponible en pédiatrie en France, contrairement aux formes génériques disponibles dans les pays à faibles ressources. Enfin, le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM basées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance souvent insuffisantes.

Depuis le rapport 2010, des données de pharmacocinétique de tolérance et d'efficacité ont été obtenues pour plusieurs molécules, permettant désormais d'abaisser l'âge de leur administration (cf. tableau 2 en annexe). C'est le cas pour le ténofovir (AMM à partir de 2 ans), l'atazanavir (AMM à 6 ans), le darunavir (attente d'AMM à 3 ans), le tipranavir (AMM à 2 ans), le raltégravir (AMM à 2 ans) ou l'étravirine (attente d'AMM à 6 ans). Mais les présentations pédiatriques utilisées dans les essais cliniques ne sont toujours pas disponibles en France pour certaines molécules. Par ailleurs, certaines molécules utilisées depuis plusieurs années chez l'adulte n'ont toujours pas d'AMM chez l'enfant. D'autres sont autorisées pour l'enfant aux États-Unis par la FDA, mais pas encore Europe. Leur utilisation en première ligne ne peut donc être envisagée.

Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de l'évaluation à long terme

Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant infecté par le VIH et traité. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en restant inférieure à celle-ci. Certaines études retrouvent en effet un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte [3]. D'autres montrent une amélioration du succès virologique allant jusqu'à 77 % dans les périodes les plus récentes [4]. Ces progrès sont liés d'une part à une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs effets indésirables, d'autre part à la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout à un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement.

Une des principales questions de la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection [5-8]. Cette réflexion, commune avec celle de la médecine adulte, doit tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours à ce sujet est encouragée, notamment l'étude de cohorte COVERTE soutenue par l'ANRS.

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi

L'initiation du traitement antirétroviral (données générales)

En dehors des études spécifiques de pharmacologie chez l'enfant, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des études observationnelles non comparatives. Les grandes études comparatives viennent désormais principalement d'Afrique où vivent la plupart des enfants infectés. Le niveau de morbidité et mortalité y est toutefois différent de celui observé dans les pays à ressources médicales élevées, rendant l'extrapolation des résultats parfois difficile. Le seul aspect bien argumenté est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement antirétroviral systématique précoce [9,10]. Mais au-delà de l'âge de un an,

aucune étude ne permet formellement de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement précoce, probablement en partie du fait d'un manque de puissance des études [10,11].

Cependant, un certain nombre d'arguments justifie un traitement de plus en plus fréquent des enfants infectés. Des données issues d'études pédiatriques sur la qualité de la reconstitution immunitaire [12], les données extrapolées des grandes cohortes d'adultes, l'impact du VIH dans le cadre d'une infection prolongée chez l'enfant dont la durée est supérieure à celle de l'adulte et la meilleure connaissance de l'utilisation des traitements en pédiatrie sont autant d'arguments plaidant en faveur d'un traitement de tous les enfants infectés. Le délai d'initiation du traitement pourra être toutefois modulé en fonction de l'âge de l'enfant et de son statut clinique ou immunovirologique (cf. encadré ci-après et tableau 3 en annexe).

L'enfant de moins de 24 mois

Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement. Le problème majeur est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement sans délai (si possible dans les 15 jours). Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré.

Une fois initié, la durée de ce traitement précoce n'est pas établie. Les conséquences d'un arrêt, passée la période de risque élevé, sont évaluées dans la deuxième partie de l'essai CHER où des résultats préliminaires mettent toujours en évidence un bénéfice du traitement précoce par rapport au traitement différé même après un arrêt à l'âge de 1 ou 2 ans [9]. Cependant, le nombre de patients n'ayant pas repris de traitement après l'arrêt reste limité. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir dès la première ligne thérapeutique à des molécules ne disposant pas d'AMM pour l'âge (en particulier le lopinavir/r).

L'enfant de plus de 24 mois

La prise en charge à cet âge-là concerne majoritairement des enfants nés hors de France. Le traitement doit être proposé systématiquement avec des délais d'initiation variant en fonction de la situation clinique et immunovirologique. Lorsque l'enfant est symptomatique (stades B et C de la classification CDC), un traitement antirétroviral est recommandé sans délai, dans les 15 jours suivant, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques. Chez l'enfant asymptomatique ou peu symptomatique (stade N ou A du CDC), l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et valeur absolue du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse), incitaient en 2010 à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se baser sur le moins bon des deux en cas de discordance. Toutefois, une étude pédiatrique a mis récemment en évidence la meilleure valeur pronostique de la valeur absolue des CD4 en fonction de l'âge par rapport au pourcentage [13].

Les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : le risque de Sida à un an devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à 15 % (<200/mm³) pour les plus de 5 ans, à moins de 20 % pour les 2-5 ans (<750/mm³ avant 3 ans ou <500/mm³ entre 3 et 5 ans). Des CD4 en deçà de ces seuils motivent l'initiation d'un traitement sans délai. Chez les enfants dont les CD4 sont au-dessus de ces seuils, il est recommandé d'initier le traitement dans les 3 mois suivants.

En 2010, l'abstention thérapeutique avait été envisagée dans quelques situations très restrictives chez l'enfant asymptomatique ayant des CD4 normaux et une charge virale inférieure à 100 000 copies/mL. Actuellement, la majorité des experts considère que ces enfants doivent bénéficier d'un traitement qui ne sera différé que dans de rares situations prenant en compte le niveau de motivation familial par rapport au traitement et l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement par rapport à une répllication virale prolongée.

Indications thérapeutiques. Recommandations.

Tout enfant infecté par le VIH-1 relèvera d'un traitement antirétroviral. Toutefois la rapidité de mise en œuvre du traitement varie de l'urgence (rare) au traitement posément planifié avec l'enfant et sa famille.

Traitement à mettre en œuvre sans délai

Le traitement antirétroviral est indiqué sans délai (si possible dans les 15 jours) dans les situations où le risque de morbidité et mortalité est important ou non évaluable à court ou moyen terme :

- chez tous les enfants de moins de 24 mois dès le diagnostic afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI) ;
- chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) (AI) ;
- chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) :

* *ayant des CD4 < 20 % de 2 à 5 ans (ou < 750/mm³ avant 3 ans et < 500/mm³ entre 3 et 5 ans),*

* *ou < 15 % (ou < 200/mm³) après 5 ans (AI).*

Le traitement d'une infection bactérienne active ne contre-indique pas le début concomitant (éventuellement décalé de quelques jours) du traitement antirétroviral, bien que des données contradictoires selon le type de germes soient disponibles chez l'adulte. Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement jugées nécessaires (soutien administratif et psychologique de la famille, consultation d'observance, infirmière à domicile voire hospitalisation courte ou en long séjour de l'enfant) sont immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.

Traitement indiqué rapidement (dans les 3 mois environ)

mais ne relevant pas de l'urgence :

- chez les enfants de plus de 2 ans peu symptomatiques (CDC A) ou ayant d'autres symptômes mineurs, tel qu'un infléchissement pondéral et/ou statural isolé, une asthénie altérant la qualité de vie, et ce quel que soit le taux de CD4 (en dehors des seuils impliquant un traitement sans délai) ;
- chez les enfants asymptomatiques (CDC N) :

* *ayant un taux de CD4 entre 20 et 25 % entre 2 ans et 5 ans (ou 750 à 1 000/mm³ avant 3 ans ou 500 à 750/mm³ entre 3 et 5 ans),*

* *ou entre 15 et 25 % (ou 200 à 500/mm³) après 5 ans,*

* *ou une charge virale > 100 000 copies/mL (AI).*

Traitement à considérer

Lorsque la situation clinique et immunologique n'expose pas à un risque élevé de progression à court ou moyen terme, il est nécessaire de prendre le temps suffisant pour la préparation de l'enfant et de son entourage, pour une compréhension optimale de l'intérêt du traitement et de ses contraintes (B). Une bonne adhésion au projet thérapeutique est le meilleur garant de sa réussite au long cours.

Le traitement doit être considéré pour tout enfant de plus de 2 ans totalement asymptomatique (hors adénopathies), ayant une croissance normale, en l'absence d'infections ORL, bronchiques ou cutanées à répétition, ayant une activité physique intacte, avec un taux de CD4 régulièrement supérieur à 25 % (ou $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ avant 3 ans, $\geq 750/\text{mm}^3$ entre 3 et 5 ans ou $\geq 500/\text{mm}^3$ après 5 ans) et une charge virale VIH-1 < 100 000 copies/mL (B). En attendant la mise sous traitement, le suivi doit être rapproché – au minimum une fois par trimestre – afin de détecter rapidement les modifications des statuts clinique, immunologique et/ou virologique qui justifieraient la mise en place d'un traitement (A).

Choix des médicaments pour le traitement initial

Les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI. La faible barrière génétique des INNTI dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie ce choix.

Par ailleurs, depuis 2010, quelques études pédiatriques sont venues conforter cette stratégie thérapeutique initiale. Une étude randomisée a montré la supériorité d'un traitement initial comportant du lopinavir/r par rapport à un traitement comportant de la névirapine en termes de réponse virologique et de mortalité chez le nourrisson non exposé à la névirapine dans le cadre de la PTME [14]. Chez le plus grand enfant, un avantage en faveur des IP/r a aussi été mis en évidence en termes de prévention des résistances en cas d'échec virologique [15].

En dessous de l'âge de 6 ans, le choix de l'IP est préférentiellement le lopinavir/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie, de sa coformulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). Bien que l'AMM ait été accordée à 2 ans au vu des études disponibles, l'utilisation du lopinavir/r est possible chez le nourrisson. Elle reste contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré (cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »). Après l'âge de 6 ans, l'atazanavir/r dont l'avantage est la prise unique journalière ou le lopinavir/r peuvent être proposés. Les autres IP disposant d'une AMM pédiatrique sont le darunavir/r, le fosamprenavir/r, et le tipranavir/r. Le darunavir et le tipranavir sont encore réservés aux situations d'échec d'une première ligne. La notion d'échec peut inclure celle d'intolérance au sens large – y compris refus de prise – mais la prise de ces molécules n'est pas toujours facile, notamment à cause de la coprescription séparée du ritonavir. Le fosamprenavir et le tipranavir ont une présentation en suspension. Le darunavir aura une suspension prochainement disponible; cependant, des petits comprimés minidosés sont déjà utilisables (de même pour l'atazanavir).

Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe sous réserve de l'âge, car l'AMM de l'efavirenz débute à 3 ans et celle de la névirapine à 2 mois. L'expérience de la névirapine dans la PTME permet son utilisation chez le nouveau-né (cf. chapitre « Grossesse »). L'utilisation des formes combinées en une prise par jour est un argument fort d'utilisation de l'efavirenz chez l'enfant plus grand, si l'AMM le permet. Toutefois, la névirapine dispose depuis peu d'une présentation LP dosée à 400 mg, utilisable dès que le poids de l'enfant est d'au moins 12,5 kg (cf. tableau 2 en annexe). L'utilisation d'un INNTI en association avec trois INTI avec simplification secondaire est proposée par certains experts, du fait d'une bonne acceptabilité et de l'efficacité initiale [4]. Cependant, le maintien à long terme d'une efficacité équivalente à celle d'une trithérapie comportant un INNTI et deux INTI est incertaine [16].

Le choix préférentiel des deux INTI doit reposer si possible sur des molécules à barrière génétique élevée (zidovudine et abacavir). En effet, un certain nombre d'études pédiatriques mettent en évidence que d'autres combinaisons sont associées à un risque non négligeable de résistance, en particulier quand elles comportent de la lamivudine [17]. D'autres considérations peuvent influencer le choix de l'association des INTI, notamment les conclusions de l'étude Penta 5 confirmant la supériorité de la combinaison abacavir-lamivudine, surtout si l'enfant est capable d'ingérer le comprimé combiné de Kivexa®. Les comprimés de l'association à dose fixe zidovudine + lamivudine (Combivir®) peuvent être préférés pour leur relative petite taille. L'association zidovudine + abacavir est actuellement le premier choix chez les nourrissons de moins de 24 mois et/ou chez les enfants dont l'observance est incertaine. Dans les autres situations, les associations zidovudine + lamivudine et abacavir + lamivudine peuvent être discutées.

Le ténofovir a maintenant une AMM pour les enfants de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Toutefois, la présentation en granules n'est actuellement pas disponible en France et seule la présentation adulte peut être utilisée, exposant à des risques de sur- ou de sous-dosage. Le risque osseux du ténofovir chez l'enfant en croissance de même que la toxicité rénale ne sont pas encore bien évalués. La place du

ténofovir en première ligne chez le nourrisson reste à définir. Le risque d'allergie à l'abacavir est similaire à celui de l'adulte et la recherche de l'allèle HLA-B*5701 est désormais nécessaire avant toute prescription. Les données de toxicité contre-indiquent la stavudine, sauf cas particulier. Les contraintes alimentaires liées à la didanosine la font rarement prescrire en première ligne, bien qu'elle puisse être donnée en une prise par jour. Le niveau de pénétration dans le système nerveux central des différentes molécules est mis en avant par certains pour prévenir ou traiter une encéphalopathie spécifique, mais les données cliniques comparatives sont insuffisantes pour des recommandations formelles.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (sans pour autant retarder le début du traitement), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ; il est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

Choix du traitement initial. Recommandations.

Choix préférentiel

À tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux le choix préférentiel est l'association de deux INTI et d'un IP/r (A)

IP/r privilégié : avant l'âge de 6 ans le lopinavir/r est privilégié du fait de sa présentation galénique adaptée, de l'existence de données chez le nouveau-né, du recul par rapport à son utilisation pédiatrique (A). En revanche, cette molécule est contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré (A). Après l'âge de 6 ans, le lopinavir/r ou l'atazanavir/r peuvent être proposés.

INTI privilégiés : les associations zidovudine+lamivudine, abacavir+lamivudine ou zidovudine+abacavir pourront être proposées (A). Toutefois, l'association zidovudine+abacavir sera privilégiée du fait de sa forte barrière génétique chez le nourrisson de moins de 24 mois ou l'enfant à risque élevé d'observance incomplète (A). Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA-B5701 avant sa prescription (A).

Autres choix possibles d'IP : darunavir/r (AMM prochaine chez l'enfant naïf ≥ 12 ans), fosamprénavir/r (âge ≥ 6 ans)

Choix alternatif

Association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance d'une bonne observance dès le début du traitement (B).

Le suivi du traitement et l'observance

Le suivi de l'enfant évaluera à chaque consultation – en plus de l'examen clinique et des mesures de croissance staturopondérale – l'observance, la tolérance et l'efficacité du traitement. La croissance staturopondérale et le développement pubertaire d'un enfant bien traité sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique peut être plus difficile chez des enfants mis sous traitement tardivement.

Une ou plusieurs visites précoces dans le premier mois suivant l'initiation du traitement sont indispensables, notamment pour s'assurer de son acceptation et détecter le plus tôt possible d'éventuelles difficultés. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la répllication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée. Il est certainement justifié (IIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM, lors d'effets indésirables et chez les enfants dont le virus présente des mutations de résistance aux IP.

- La sensibilisation à l'observance peut débiter avant l'annonce à l'enfant de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant [18-20] :
- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...);
 - des formes galéniques difficiles à prendre par l'enfant (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 (déli, refus d'entendre en faisant « comme si de rien n'était »);
 - la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement (stigmatisation);
 - les difficultés de communication avec l'enfant et l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents;
 - les fragilités parentales au plan psychique.

Les complications thérapeutiques

Toxicité des médicaments

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohortes ou des cas cliniques. Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels.

La toxicité mitochondriale est observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte, allant d'une hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à une 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. Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé et doit être effectué en cas de symptomatologie évocatrice.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes. Il concernerait 20 à 30 % des enfants; cependant, il est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. De même l'hypertrophie mammaire est difficile à interpréter chez des enfants traités avant la puberté. La lipotrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. Bien qu'aucune évaluation de l'incidence au cours du temps ne soit disponible, elle semble désormais plus rare, sans doute en raison du traitement plus précoce des enfants et des molécules utilisées actuellement.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 % des enfants traités selon les études, en particulier à la puberté. L'utilisation des hypolipémiants n'est pas codifiée chez l'enfant. L'hypertriglycéridémie fréquemment observée sous lopinavir/r peut régresser lors de son remplacement par le darunavir/r ou par un INNTI. Les conseils hygiéno-diététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie. D'autres toxicités ont été observées, notamment osseuses et rénales de type Fanconi sous ténofovir, mais les données sont encore limitées et les cofacteurs, probablement associés à ces toxicités, sont mal identifiés. L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique à la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées comme chez l'adulte.

Syndrôme inflammatoire de restauration immunitaire

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte, mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où le BCG est systématiquement administré, il en est souvent à l'origine. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de restauration immunitaire sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte.

La « simplification » thérapeutique, l'arrêt thérapeutique

Les données concernant un changement de traitement pour cause de toxicité ou de simplification sont limitées. Elles concernent la substitution d'un IP/r par l'efavirenz ou de la stavudine par le ténofovir. La substitution d'un IP/r par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace est possible sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule et aux INTI associés. Cette résistance peut ne pas être décelée sur un génotype de résistance récent (notion de mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicaments contre-indique cette substitution. Ainsi, le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules. Cette prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution des paramètres immunovirologiques après interruption thérapeutique. Une grande variabilité est observée tant dans les arrêts programmés que ceux imposés du fait d'une toxicité. Comme chez l'adulte, la rapidité de décroissance des CD4 après l'arrêt est liée à l'importance du déficit immunitaire à l'initiation du traitement. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à contre-indiquer l'interruption thérapeutique programmée, hors protocole spécifique de recherche.

La prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. 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 pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible.

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable bien que, depuis 2010, pour un certain nombre de molécules de 2^e ligne l'âge d'utilisation figurant dans l'AMM a été abaissé (tableau 2 en annexe).

Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections

Vaccinations usuelles

La qualité de la réponse immunologique vaccinale est moins bonne chez l'enfant infecté que chez l'enfant non infecté surtout en l'absence de multithérapie antirétrovirale efficace. À l'exception du BCG, qui reste contre-indiqué, le calendrier vaccinal standard doit être respecté. Les deux injections de vaccins vivants atténués antirougeole, rubéole, oreillons sont indiquées, sauf en cas de déficit immunitaire sévère ($CD4 < 15\%$). Le cas échéant, elles seront repoussées après la mise sous traitement et obtention d'une restauration immunitaire significative ($CD4 > 15\%$ depuis 6 mois). Un complément vaccinal à l'adolescence peut être utile compte tenu des réponses immunitaires moins bonnes dans ce contexte, en particulier pour les enfants vaccinés avant la mise sous multithérapie ou ayant une CV détectable et/ou des CD4 diminués. La perte possible des anticorps peut être documentée par des sérologies vaccinales en particulier pour l'anticorps HBs et justifier un rappel. L'incidence accrue des infections à pneumocoques, même sous trithérapie, justifie la recommandation d'une vaccination systématique des nourrissons avec le vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences (PCV13) selon le schéma réservé à des enfants à risque d'infection invasive (trois injections suivies d'un rappel à un an). L'efficacité du vaccin conjugué a été formellement

démontrée chez l'enfant infecté par le VIH, bien qu'elle soit moindre que chez l'enfant non infecté. Le vaccin antipneumococcique polysaccharidique à 2 ans est recommandé. Entre 2 et 5 ans, les enfants non vaccinés (notamment les enfants issus de pays sans programme de vaccination antipneumococcique) recevront 2 PCV13 puis, au moins 2 mois après, un vaccin antipneumococcique polysaccharidique. Au-delà de 5 ans, le vaccin antipneumococcique polysaccharidique précédé d'un PCV13 est proposé. Dans tous les cas, un rappel du vaccin antipneumococcique polysaccharidique sera effectué tous les 5 ans. Le vaccin antigrippal (inactivé) est recommandé tous les ans à partir de l'âge de 6 mois. Le vaccin antiméningococcique est indiqué selon son schéma habituel. Le vaccin antipapillomavirus doit être administré aux jeunes filles ne présentant pas de déficit immunitaire important selon les recommandations d'AMM. Le vaccin antirotavirus n'est actuellement pas recommandé en France dans la population générale. Il est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère. Le délai usuel de réalisation à l'âge de six semaines ne permet toutefois pas d'être certain de la non-infection VIH de l'enfant ni – s'il est infecté – de l'absence de forme précoce et sévère. Le vaccin antivarielle reste contre-indiqué en cas de déficit immunitaire modéré ou d'infection symptomatique compte tenu du caractère persistant de l'infection vaccinale. On notera que son administration (2 doses) est recommandée chez l'enfant infecté par le VIH aux États-Unis et dans d'autres pays d'Europe, sauf en cas de déficit immunitaire profond. Enfin, les données concernant le vaccin contre la fièvre jaune sont limitées, mais sa contre-indication est restreinte aux situations de déficit immunitaire sévère, par analogie au vaccin antirougeole.

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 3 de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois permet un arrêt de la prophylaxie contre la pneumocystose. Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite néanmoins à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMZ) à partir de l'âge de six semaines (contre-indication avant un mois) et durant la première année quel que soit le taux de CD4. La prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP/SMZ quotidien. L'incidence de la pneumopathie lymphoïde semble plus rare depuis la disponibilité des multithérapies. Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication est reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées en cas d'intolérance ou d'échec au TMP/SMZ.

Les co-infections VHB, VHC

Les co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doivent être systématiquement recherchées. Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission maternofoetale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par la détection de l'ARN-VHC, alors que la sérologie est négative. Très peu d'enfants sont désormais concernés, les patients co-infectés pour le VIH et le VHC par voie transfusionnelle en France étant tous devenus adultes. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas de sévérité accrue de l'une ou l'autre infection pendant la période pédiatrique. La transmission maternofoetale du VHC, voie de transmission principale de l'enfant, est accrue en cas de co-infection maternelle par le VIH. Cependant, l'utilisation des multithérapies anti-VIH pendant la grossesse atténue ce facteur de risque. Il est probable que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2-3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection soit inférieur à ce qui est observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC [21]. L'indication de la ponction biopsie hépatique n'est pas codifiée et la valeur prédictive de fibrose des tests non invasifs (fibroscan®) est établie chez l'adulte co-infecté et en cours de validation chez l'enfant. Le traitement de référence chez l'enfant reste actuellement l'association Peg Interferon α et ribavirine. L'évolution lentement progressive (rareté des cas de cirrhose et d'hépatocarcinome chez l'adolescent) conduit en pratique à discuter un traitement pour les patients symptomatiques (cytolyse chronique, fibrose hépatique évolutive) d'autant plus que les nouvelles molécules anti-VHC n'ont pas encore été évaluées en pédiatrie.

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, ténofovir) à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt.

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement d'une hépatite B ou C. Les choix prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB.

Cancers

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différents types de cancer chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Une diminution majeure de l'incidence a été documentée sous multithérapies efficaces pour les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Kaposi [22]. Le risque résiduel en pédiatrie est surtout lié aux affections malignes secondaires à l'EBV. En cas de survenue d'un cancer, les protocoles établis pour les enfants non infectés sont en règle générale appliqués dans leur intégralité sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant et/ou adaptant la multithérapie antirétrovirale. La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés.

Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité

Données générales

Le plus souvent les enfants mènent une vie normale, leur « qualité de vie » n'étant que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles. En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique, surtout du fait de l'importance de la stigmatisation sociale [23]. La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents.

Ils se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; les autres peuvent recourir au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent des projets affectifs ou d'apprentissage, voire y renoncent.

L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants. 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 dans les associations spécialisées pour les enfants ou adolescents séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille.

Dans ce contexte, il est aussi primordial d'accompagner les parents dans le but de les aider à surmonter la difficulté/l'impossibilité de certains à parler de la maladie avec leurs enfants. L'objectif est alors d'aider le ou les parent(s) infecté(s) à se construire en tant que parent responsable.

Globalement, les résultats scolaires des enfants infectés sont similaires à ceux de la population générale [24]. Même si des psychopathologies comme l'anxiété, la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité peuvent subsister, l'expérience française se démarque nettement des descriptions nord-américaines où l'incidence des troubles du comportement ou symptômes psychiatriques est élevée. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

Annnonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage

L'annonce de la séropositivité à l'enfant

Il est souhaitable que l'information de l'enfant sur sa séropositivité soit personnalisée en prenant en compte son niveau de compréhension intellectuelle, son stade de développement, son état clinique et son contexte sociofamilial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (droit des malades et information des patients), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, en expliquant sa nécessité aux parents. Il existe un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce, même si d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit.

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information partielle, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant, sans risquer de lui nuire. 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) et de microbes qui ne peuvent se multiplier grâce au traitement. À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle : connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se structurer et achever de se construire. 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 l'étape cruciale et incontournable de l'annonce. 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.

L'information de l'entourage et des structures d'accueil

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire (circulaire n° 92-194 du 29 juin 1992 J. Lang).

Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques. Ils ne sont souvent pas au courant ou tardivement informés de la pathologie VIH concernant un ou plusieurs membres de leur famille.

L'adolescent infecté par le VIH

L'enfant séropositif devenu adolescent

La séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à l'adolescence. Certains adolescents 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. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse de la même façon que l'expérience d'une révélation tardive de la séropositivité. Fragilisés dans leur image de soi, les adolescents se sentent, pour la plupart, contraints à préserver le secret sur leur condition y compris vis-à-vis de leurs amis les plus proches et dans le cadre scolaire. Les groupes de parole pour adolescents séropositifs (au sein des services hospitaliers ou associations) ou des forums de jeunes (Paroles d'ados séropos. Actes 2010 et 2013 des forums nationaux de l'association ADOVIH – advoh@gmail.com) sont efficaces pour échanger et pour se reconnaître dans un groupe d'appar-

tenance. Offrir une écoute « contenante » et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale, permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

L'observance du traitement chez l'adolescent

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est une prise de risque inhérente à cet âge (transgresser les limites imposées par l'adulte), même si elle peut être aussi l'expression d'une souffrance psychologique. 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. Les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, ou chez leurs amis, car la peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis, voire des interruptions thérapeutiques volontaires.

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. Parfois, tomber malade, ou risquer de le devenir, peut servir à se « connecter » à des parents distants, inexistantes voire décédés. 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. *A contrario*, un bon niveau de connaissances sur la maladie, souvent associé à une bonne adhésion au traitement, n'est pas une garantie d'observance.

Observance. Recommandations.

À l'adolescence, il faut privilégier des stratégies robustes, en évitant si possible des molécules à barrière génétique faible

En cas d'observance globalement bonne :

- être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible ;
- détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

ATTENTION aux changements de traitements pendant l'adolescence : ne pas chercher à tout prix une « simplification » du traitement notamment en une prise/jour ; ne pas modifier fréquemment le traitement au prétexte que la charge virale n'est pas strictement indétectable.

En cas de mauvaise observance avérée et prolongée :

- reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement ;
- ne pas interrompre la prescription d'un traitement antirétroviral et le cas échéant, reprendre la prescription de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime si les CD4 sont < 15 % ;
- identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie ;
- assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille ;
- envisager des mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés dans les cas complexes ou la vie du mineur est mise en danger.

Sexualité et prévention

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils ne souhaitent pas révéler leur séropositivité et craignent de contaminer. Malgré tout, une détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment à des rapports non

protégés. En revanche lorsque les adolescents sont bien informés et soutenus, ils adoptent des conduites plus sûres.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la conduite à tenir en cas d'oubli ou de rupture de préservatif. Le bénéfice d'un traitement antirétroviral efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle doit être évoqué avec l'adolescent, de même que l'absence d'impact notable du VIH sur la fertilité et sur leur capacité de procréation le moment voulu.

La consultation gynécologique, outre l'abord des questions de sexualité et de prévention, 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. Elle peut également servir de transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte.

Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes

Ce passage est complexe. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent et ses parents entretiennent avec le pédiatre, souvent depuis le début de leur prise en charge, même s'il s'inscrit dans le processus inévitable de la sortie de l'adolescence vers l'âge adulte. La confrontation aux services d'adultes peut être difficile. Le risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion reste important, surtout lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication grave.

Ce risque vital peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie ; cependant, il doit faire réfléchir à de meilleures modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition, etc.).

De plus, la préparation à ce passage implique :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent à ce passage, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents et de transmettre au jeune la confiance du pédiatre au médecin d'adulte. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents. Par ailleurs, il est préférable de transférer le jeune en service adulte, lorsqu'il est en situation stable sur le plan immunovirologique, ou bien le plus tôt possible après le début d'un échec virologique ; ceci afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance, rendant complexe la tâche du médecin d'adulte ;
- pour le médecin d'adultes, ce passage implique d'être disponible et accueillant, de 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. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adulte 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...). L'étayage psychologique de cette phase délicate doit être maintenu.

Dans tous les cas, la mise en place d'un lien fort entre les équipes de pédiatrie et d'adultes (rôle des médecins eux-mêmes, rôle des Corévih) est primordiale. Ce lien peut être facilité par la désignation par le jeune d'un adulte référent de l'entourage ce d'autant plus que la structure familiale a été repérée comme étant déficiente.

Les adolescents infectés par voie sexuelle

Les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) indiquent que si les adolescents de 13-17 ans ne représentent que 1 % du total des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans cette proportion est de 11 %. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsa-

harianne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité. Filles et garçons sont asymptomatiques dans trois quarts des cas. Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques, un environnement familial instable et une déficience parentale sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST) dont le VIH. La question de la prostitution peut se poser aussi. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. Au-delà de 18 ans il est préférable de débiter un suivi en service adulte. En deçà il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte de l'infection et de son diagnostic et le soutien familial. Se pose souvent la question de l'information des parents chez les mineurs non émancipés. Dans les cas où le refus par le jeune de ce partage d'information aux parents serait susceptible de compromettre une prise en charge urgente, le médecin peut prodiguer ses soins sans les informer, après avoir consigné dans le dossier les éléments de cette décision et demandé que le jeune soit accompagné par une personne de plus de 18 ans de son choix (loi du 4 mars 2002). Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, chlamydiae, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique incluant les besoins contraceptifs des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ».

Dans les deux cas, la question de la prévention de la transmission à un ou une partenaire devra être abordée notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie postexposition. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission maternofoetale du VIH. Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychosocial adapté afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce de la séropositivité VIH.

Points forts

- **Chaque année en France, 50 à 100 enfants de moins de 13 ans sont pris en charge pour une infection à VIH nouvellement diagnostiquée. La plupart de ces enfants sont nés à l'étranger dans des pays de forte endémie. Pour ceux qui sont nés en France, il s'agit soit de séroconversions maternelles tardives, pendant la grossesse et/ou l'allaitement, soit de rares échecs de la PTME, soit d'une absence de dépistage relevant de situations particulièrement complexes, tant au plan psychologique que social.**
- **Une centaine d'adolescents sont infectés chaque année par voie sexuelle.**
- **L'essentiel des connaissances dans le traitement des enfants reste extrapolé de l'expérience adulte. Toutefois, certaines spécificités de la prise en charge chez l'enfant justifient la conduite d'études pédiatriques adaptées.**
- **D'importants efforts doivent être poursuivis par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées à la pédiatrie.**
- **Tous les enfants infectés par le VIH relèvent d'un traitement antirétroviral. Le délai d'initiation du traitement est fonction des paramètres cliniques, immunovirologiques et de la préparation de la famille.**
- **L'annonce du diagnostic à l'enfant est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel. Il est souhaitable que l'information complète soit achevée avant la fin de la puberté.**
- **L'adolescence est presque toujours une période difficile, pour l'appropriation du diagnostic et de ses implications et pour l'observance thérapeutique.**

Le groupe d'experts recommande :

- de prendre en charge les enfants infectés par le VIH dans un centre spécialisé pédiatrique;
- d'initier un traitement rétroviral chez tous les enfants infectés par le VIH avec un délai de mise en place variant selon l'âge, le statut clinique et immunovirologique (AII);
- la nécessité d'une initiation sans délai (si possible dans les 15 jours suivant le diagnostic) :
 - . chez tous les enfants de moins de 24 mois dès le diagnostic afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI),
 - . chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) (AI),
 - . chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A);
 - * ayant des CD4 <20 % de 2 à 5 ans (ou <750/mm³ avant 3 ans et <500/mm³ entre 3 et 5 ans),
 - * ou <15 % (ou <200/mm³) après 5 ans (AI);
- la nécessité d'une initiation rapide (dans les 3 mois suivant le diagnostic) :
 - . chez les enfants de plus de 2 ans peu symptomatiques (CDC A) ou ayant d'autres symptômes mineurs tels qu'un infléchissement pondéral et/ou statural isolé et/ou une asthénie altérant la qualité de vie, quel que soit le taux de CD4 (en dehors des seuils impliquant un traitement sans délai),
 - . chez les enfants asymptomatiques (CDC N);
 - * ayant un taux de CD4 entre 20 et 25 % entre 2 ans et 5 ans (ou 750 à 1 000/mm³ avant 3 ans ou 500 à 750/mm³ entre 3 et 5 ans),
 - * ou entre 15 et 25 % (ou 200 à 500/mm³) après 5 ans,
 - * ou une charge virale >100 000 copies/mL (AII);
- d'envisager un traitement dans toutes les autres situations dont le délai d'initiation pourra être fonction de différents paramètres dont les conditions sociofamiliales, psychologiques et d'acceptation du traitement par l'enfant et sa famille (BIII). Cette situation concerne :
 - . tous les enfants de plus de 2 ans totalement asymptomatiques (CDC N),
 - . avec un taux de CD4 régulièrement supérieur ou égal à 25 % (ou ≥1 000/mm³ avant 3 ans, ou ≥750 /mm³ entre 3 et 5 ans ou ≥500/mm³ après 5 ans),
 - . et une charge virale VIH-1 <100 000 copies/mL (BIII),
 - . en attendant la mise sous traitement, le suivi doit être rapproché – au minimum une fois par trimestre – afin de détecter rapidement d'éventuelles modifications du statut clinique, immunologique et/ou virologique qui justifieraient la mise en place d'un traitement (A);
- de privilégier en traitement d'initiation, une trithérapie incluant un IP/r compte tenu de la barrière génétique élevée et des problèmes d'observance chez l'enfant (A);
- de réaliser un dosage sanguin des ARV en cas d'intolérance, d'échec virologique et lors de l'utilisation de molécules hors AMM pédiatrique (AIII);
- de reprendre régulièrement avec l'adolescent les informations concernant le traitement et la maladie ainsi que les questions sur la sexualité, les moyens de prévention (dont le traitement) et la procréation (A);
- de mettre en place une bonne coordination entre les structures pédiatriques et adultes lors de la transition (AIII); de mettre en place à cet effet au moins une des modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...) et de poursuivre un suivi à long terme des adultes infectés pendant l'enfance.

RÉFÉRENCES

1. Heraud-Bousquet V, Lot F, Esvan M et al. A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003-2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability. *BMC Infect Dis.* 2012 ; 12 : 251.
2. Warszawski J, Lechenadec J, Faye A et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children : evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 785-794.
3. Castro H, Judd A, Gibb DM et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV : a retrospective cohort study. *Lancet* 2011 ; 377 : 1580-1587.
4. Judd A., European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration Study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008 : treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011 ; 25 : 2279-2287.
5. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004 ; 18 : 1037-1041.
6. 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.
7. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS* 2010 ; 24 : 687-696.
8. Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD et al. Cardiac Status of Children Infected With Human Immunodeficiency Virus Who Are Receiving Long-term Combination Antiretroviral Therapy : Results From the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2013 ; 167 : 520-7.
9. Violari A, Cotton MF, Gibb DM et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N. Engl. J. Med* 2008 ; 359 : 2233-2244.
10. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7 : CD004772.
11. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 933-941.
12. Lewis J, Walker AS, Castro H et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children : effects on long-term T-cell reconstitution. *J. Infect Dis* 2012 ; 205 : 548-556.
13. Boyd K, Dunn DT, Castro H et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage : implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS* 2010 ; 24 : 1213-1217.
14. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N. Engl. J. Med* 2012 ; 366 : 2380-2389.
15. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children : an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 273-283.
16. Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW) : a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 1391-1403.
17. Frange P, Chaix ML, Blanche S. Preserving future therapeutic options : should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART ? *AIDS* 2013 ; 27 : 151-154.
18. Trocme N, Vaudre G, Dollfus C et al. Factors impacting on antiretroviral therapy compliance in HIV positive adolescents. *Arch Pediatr* 2002 ; 9 : 1241-1247.
19. 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.
20. Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS reports* 2009 ; 6 : 194-200.
21. Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C et al. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *The Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 801-804.
22. Simard EP, Shiels MS, Bhatia K et al. Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 ; 21 : 148-154.
23. Funck-Brentano I, Veber, F., Blanche, S. Différences et normalité dans l'infection à VIH de l'enfant et de l'adolescent : une problématique identitaire complexe. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2009 ; 57 : 303-315.
24. Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A et al. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 214-224.

Annexes

Tableau 1. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Disease Control)

A : Classification clinique (résumée)

Catégorie N : *Asymptomatique*.

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL et/ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III).

B : Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)

		CD4 selon l'âge		
		<12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm ³)	≥25 ≥1 500	≥25 ≥1 000	≥25 ≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm ³)	15-24 750-1499	15-24 500-999	15-24 200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm ³)	< 15 <750	<15 <500	<15 < 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998; 47 RR-4, 1-38.

Tableau 2. Molécules utilisées chez l'enfant : formes galéniques et posologies en fonction du poids ou de l'âge

Molécules	Formes galéniques disponibles	Age minimal dans l'AMM	Age minimal approbation US (FDA)	Posologies selon l'AMM
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES / NUCLÉOTIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE				
Zidovudine Retrovir®	sirop 10 mg/ml gél. 100 mg, 250 mg cp 300 mg	Naissance	Naissance	En sirop : 4 - 8 kg : 12 mg/kg x2/j 9 - 29 kg : 9 mg/kg x2/j (maxi 300 mg x2/j) En gélules/comprimés : 8 - 13 kg : 1 gél. 100 mg x2/j 14 - 21 kg : 1 gél. 100 mg matin + 2 gél. 100 mg soir 22 - 29 kg : 2 gél. 100 mg x2/j > 30 kg : 1 gél. 250 ou 1 cp 300 mg x2/j
Lamivudine Epivir®	sirop 10 mg/ml cp 150, 300 mg	3 mois ^{1,2}	Naissance	En sirop : 3 mois - 12 ans : 4 mg/kg x2/j (maxi 150 mg x2/j) En comprimés : 14 - 21 kg : ½ cp à 150 mg x2/j 21 - 30 kg : ½ cp à 150 mg matin + 1 cp à 150 mg soir > 30 kg : 1 cp à 150 mg x2/j
Zidovudine + Lamivudine Combivir®	cp 300/150 mg	12 ans		14 - 21 kg : ½ cp x2/j 21 - 30 kg : ½ cp matin + 1 cp soir > 30 kg : 1 cp x2/j
Didanosine Videx®	poudre 2 g cp 25, 50, 100, 150 mg gél. 125, 200, 250, 400 mg	Naissance	2 semaines	120 mg/m ² x2/j ou 240 mg/m ² x1/j 90 mg/m ² x2/j ou 180 mg/m ² x1/j si administré avec zidovudine
Abacavir Ziagen®	sirop 20 mg/ml cp 300 mg	3 mois ¹	3 mois	En sirop : 8 mg/kg x2/j (maxi 300 mg x2/j) En comprimés : 14 - 21 kg : ½ cp x2/j 21 - 30 kg : ½ cp matin + 1 cp soir > 30 kg : 1 cp x2/j
Abacavir + Lamivudine Kivexa®	cp 600/300 mg	12 ans et poids ≥ 40 kg	16 ans	Idem adulte : 1cp/j
Abacavir + Lamivudine + Zidovudine Trizivir®	cp 300/150/300 mg	18 ans	Poids ≥40 kg	1 cp x 2 /j
Emtricitabine Emtriva®	sirop 10 mg/ml gél. 200 mg	4 mois	Naissance	En sirop : 6 mg/kg x1/j (maxi 240mg/j) En gélules : si > 33 kg : 1 gél./j Bioéquivalence cp/sirop = 200/240

¹ Possibilité d'administration de lamivudine et abacavir en 1 prise quotidienne à la même posologie journalière totale chez l'enfant ≥3 mois.

² Posologies de lamivudine proposées chez le nourrisson :

- âge < 8 semaines : 4 mg/kg/jour ;
- âge 8-16 semaines : 5 mg/kg/jour ;
- âge 16-25 semaines : 6 mg/kg/jour ;
- âge ≥ 25 semaines et poids < 14 kg : 8 mg/kg/jour.

Molécules	Formes galéniques disponibles	Age minimal dans l'AMM	Age minimal approbation US (FDA)	Posologies selon l'AMM
Ténofovir Viread®	granules 33 mg/g (non disponibles en France mi-2013) cps à 150, 200, 250 et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil	2 ans ³	2 ans	En granules : 6,5 mg/kg de ténofovir disoproxil x1/j Poids 10 - 12 kg : 65 mg = 2 cuillères /j Poids 12 - 14 kg : 82 mg = 2,5 cuillères /j Poids 14 - 17 kg : 98 mg = 3 cuillères /j Poids 17 - 19 kg : 114 mg = 3,5 cuillères /j Poids 19 - 22 kg : 131 mg = 4 cuillères /j Poids 22 - 24 kg : 147 mg = 4,5 cuillères /j Poids 24 - 27 kg : 163 mg = 5 cuillères /j Poids 27 - 29 kg : 180 mg = 5,5 cuillères /j Poids 29 - 32 kg : 196 mg = 6 cuillères /j Poids 32 - 34 kg : 212 mg = 6,5 cuillères /j Poids 34 - 35 kg : 229 mg = 7 cuillères /j Poids ≥ 35 kg : 245 mg = 7,5 cuillères /j En comprimés : Age 6 - 12 ans et poids 17 - 22 kg : 1 cp à 123 mg x1/j Age 6 - 12 ans et poids 22 - 28 kg : 1 cp à 163 mg x1/j Age 6 - 12 ans et poids 28 - 35 kg : 1 cp à 204 mg x1/j Age ≥ 12 ans et poids > 35 kg : 1 cp à 245 mg x1/j (<i>idem adulte</i>)
Ténofovir + Emtricitabine Truvada®	cp 245/200 mg	18 ans	12 ans et poids ≥ 35 kg	1 cp/j
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Névirapine Viramune®	sirop 10 mg/ml cp LP 100 mg, 400 mg cp 200 mg	2 mois (3 ans pour forme LP)	Naissance	2 mois - 8 ans ⁴ : 4 mg/kg x1/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg x2/j 8-16 ans : 4 mg/kg x1/j pendant 2 semaines (maxi 200 mg/j) puis 4 mg/kg x2/j (maxi 200 mg x2/j) > 50 kg : <i>idem</i> adulte En comprimés à libération prolongée (à n'utiliser qu'après la période d'initiation de 2 semaines) : Age < 8 ans et poids 12,5-17,8 kg : 200 mg x1/j Age < 8 ans et poids 17,9-24,9 kg : 300 mg x1/j Age < 8 ans et poids ≥ 25 kg : 400 mg x1/j Age ≥ 8 ans et poids 17,9-31,2 kg : 200 mg x1/j Age ≥ 8 ans et poids 31,3-43,7 kg : 300 mg x1/j Age ≥ 8 ans et poids ≥ 43,8 kg : 400 mg x1/j

³ AMM restreinte pour les enfants de 2 à 18 ans pour qui une résistance aux INTI ou des toxicités empêchent l'utilisation des anti-rétroviraux recommandés en première ligne.

⁴ Posologies de névirapine proposées pour les enfants de 3-10 kg :

- poids 3 - 6 kg : 75 mg x2/jour ;
- poids 6 - 10 kg : 100 mg x2/jour.

Molécules	Formes galéniques disponibles	Age minimal dans l'AMM	Age minimal approbation US (FDA)	Posologies selon l'AMM
Efavirenz Sustiva®	sirop 30 mg/ml gél. 50, 100, 200 mg cp 600 mg	3 ans et poids \geq 13 kg	3 ans et poids \geq 10 kg	En sirop : 13-14,9 kg : 3 - 5 ans : 360 mg = 12 ml x1/j \geq 5 ans : 270 mg = 9 ml x1/j 15-19,9 kg : 3-5 ans : 390 mg = 13 ml x1/j \geq 5 ans : 300 mg = 10 ml x1/j 20-24,9 kg : 3-5 ans : 450 mg = 15 ml x1/j \geq 5 ans : 360 mg = 12 ml x1/j 25-32,4 kg : 3-5 ans : 510 mg = 17 ml x1/j \geq 5 ans : 450 mg = 15 ml x1/j 32,5-40 kg : 510 mg = 17 ml x1/j \geq 40 kg : 720 mg = 24 ml x1/j En gélules/comprimés : 13-14,9 kg : 200 mg x1/j 15-19,9 kg : 250 mg x1/j 20-24,9 kg : 300 mg x1/j 25-32,4 kg : 350 mg x1/j 32,5-40 kg : 400 mg x1/j \geq 40 kg : 600 mg x1/j (<i>idem</i> adulte)
Etravirine Intelence®	cp 25, 100, 200 mg	18 ans	6 ans et poids \geq 16 kg	16 à 20 kg : 100 mg x 2 /j 20 à 25 kg : 125 mg x 2 /j 25 à 30 kg : 150 mg x 2 /j > 30 kg : 200 mg x 2 /j
Inhibiteurs de la protéase				
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	sirop 80/20 mg/ml (lopinavir/ritonavir) cp 100/25 et 200/50 mg (à ingérer intacts)	2 ans ⁵	14 jours	En sirop : 230 mg/m ² lopinavir x2/j (maxi 400 mg x2/j) Pour la FDA 230 mg/m ² x2 chez le patient naïf et 300 mg/m ² x 2 chez le patient prétraité En comprimés : Surface corporelle = 0,5-0,9 m ² : 2 cp à 100/25 mg x2/j Surface corporelle = 0,9-1,4 : 3 cp à 100/25 mg x2/j Surface corporelle \geq 1,4 m ² (ou poids \geq 40 kg) : 4 cp à 100/25 mg x2/j ou 2 cp à 200/50 mg x2/j (augmentation des doses à 300 mg/m ² x 2 si co-administration avec efavirenz/nevirapine) La prise unique journalière n'est pas recommandée chez l'enfant
Fosamprenavir Telzir®	sirop 50 mg/ml cp 700 mg	6 ans	4 semaines	25-32 kg : 18 mg/kg x2/j (+ ritonavir 3 mg/kg x2/j) 33-38 kg : 18 mg/kg x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) \geq 39 kg : 1 cp x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j)
Saquinavir Invirase®	gél. 200 mg cp 500 mg	16 ans	2 ans	500 mg x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) pendant 7 jours puis 1 000 mg x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j)
Tipranavir Aptivus®	sirop 100 mg/ml capsules 250 mg	2 ans ⁶	2 ans	En sirop : 375 mg/m ² x2/j (+ ritonavir 150 mg/m ² x2/j) En capsules (si âge \geq 12 ans) : 2 cp x2/j (+ ritonavir 200 mg x2/j)
Atazanavir Reyataz®	gél. 150, 200, 300 mg	6 ans	6 ans	15-20 kg : 150 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) 20-40 kg : 200 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) \geq 40 kg : 300 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j)

⁵Posologies de lopinavir proposées chez les nourrissons de poids 1-10 kg :

- poids 1 - 2 kg : 40 mg x2/j ;
- poids 2 - 6 kg : 80 mg x2/j ;
- poids 6 - 10 kg : 120 mg x2/j.

⁶AMM restreinte aux patients lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase.

Molécules	Formes galéniques disponibles	Age minimal dans l'AMM	Age minimal approbation US (FDA)	Posologies selon l'AMM
Darunavir Prezista®	sirop 100 mg/ml cp 75, 150, 300, 400, 600, 800 mg	3 ans et poids ≥15 kg ⁷	3 ans et poids ≥10 kg	En sirop : Poids 15-30 kg : 375 mg= 3,75 ml x2/j (+ ritonavir 50 mg ¹⁰ x 2/j) Poids 30-40 kg : 450 mg = 4,5 ml x2/j (+ ritonavir 60 mg ¹⁰ x 2/j) Poids ≥ 40 kg : 600 mg = 6 ml x2/j (+ ritonavir 100 mg x 2/j) En comprimés : 20-30 kg : 375 mg x2/j (+ ritonavir 50 mg ¹⁰ x 2/j) 30-40 kg : 450 mg x2/j (+ ritonavir 60 mg ¹⁰ x 2/j) ≥ 40 kg : 600 mg x2/j (+ ritonavir 100 mg x 2/j)
Ritonavir Norvir® Uniquement en « booster » des IP	sirop 80 mg/ml cp 100 mg (à ingérer intacts)	2 ans ⁸		À utiliser en association avec d'autres inhibiteurs de protéase (cf. posologies propres à chaque inhibiteur de protéase)
INHIBITEUR DE FUSION				
Enfuvirtide Fuzeon®	90 mg/ml (injection sous-cutanée)	6 ans	6 ans	2 mg/kg x2/j
INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE				
Raltégravir Isentress®	cp « à mâcher » 75, 100 mg cp pelliculé 400 mg	2 ans	2 ans	En comprimés à mâcher : Poids 10-14 kg : 75 mg x2/j Poids 14-20 kg : 100 mg x2/j Poids 20-28 kg : 150 mg x2/j Poids 28-40 kg : 200 mg x2/j Poids ≥40 kg : 300 mg x2/j En cp pelliculés : si poids ≥ 25 kg : 400 mg x2/j Les comprimés « à mâcher » et pelliculés ne sont pas interchangeables
ANTAGONISTES DU CORÉCEPTEUR CCR5				
Maraviroc Celsentri®	cp 150, 300 mg	18 ans	16 ans	150 à 600 mg x 2/j selon ARV associés (cf. posologies adulte)
ASSOCIATIONS COMBINÉES D'INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES/NUCLÉOTIDIQUES ET NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE				
Efavirenz + Emtricitabine + Ténofovir Atripla®	cp 600/200/ 245 mg	18 ans	12 ans et poids ≥ 40 kg	1 cp/j
Rilpivirine + Emtricitabine + Ténofovir Eviplera®	cp 25/200/ 245 mg	18 ans	18 ans	1 cp /j

⁷ AMM restreinte aux patients prétraités. Demande d'AMM en cours d'évaluation pour les enfants ≥ 12 ans, de poids ≥40 kg et naïfs d'antirétroviraux (posologie proposée : darunavir = 800 mg x1/j + ritonavir 100 mg x1/j).

⁸ Si nécessaire, afin d'améliorer la prise du ritonavir, à partir de 20 kg, le Norvir® suspension peut être substitué par 1 cp de 100 mg, même si la dose est plus élevée (US pédiatrie guidelines 2012, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

Tableau 3. Initiation du traitement antirétroviral chez l'enfant

Age de l'enfant	Initiation sans délai	Initiation rapide	Initiation à considérer
< 2 ans	Tous les enfants	–	–
2 ans à < 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> – CDC B ou C – CDC N ou A et CD4 < 20 % ou < 750/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC A ou symptômes mineurs – CDC N et CD4 entre 20 et 25 % ou entre 750 et 1 000/mm³ – ou charge virale ≥ 100 000 copies/mL 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC N – et CD4 ≥25 % ou ≥1 000/mm³ – et charge virale < 100 000 copies/mL
3 ans à 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> – CDC B ou C – CDC N ou A et CD4 < 20 % ou < 500/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC A ou symptômes mineurs – CDC N et CD4 entre 20 et 25 % ou entre 500 et 750/mm³ – ou charge virale ≥ 100 000 copies/mL 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC N – et CD4 ≥25 % ou ≥750/mm³ – et charge virale < 100 000 copies/mL
> 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> – CDC B ou C – CDC N ou A et CD4 < 15 % ou < 200/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC A ou symptômes mineurs – CDC N et CD4 entre 15 et 25 % ou entre 200 et 500/mm³ – ou charge virale ≥ 100 000 copies/mL 	<ul style="list-style-type: none"> – CDC N – et CD4 ≥25 % ou ≥500/mm³ – et charge virale < 100 000 copies/mL

11

Primo-infection à VIH

La primo-infection par le VIH correspond à la période d'invasion de l'organisme par le virus survenant dans les 12 premières semaines suivant la contamination, période pendant laquelle les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. Un équilibre immunovirologique est atteint dans les 6 premiers mois de l'infection ; il conditionne la progression clinique et immunologique ultérieure. La période de primo-infection a deux particularités : une présentation clinique très variable d'un individu à l'autre, un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente et qui nécessite la recherche directe du virus à cette période. Les résultats de plusieurs études récentes convergent en faveur de l'initiation rapide d'un traitement anti-rétroviral dont le bénéfice individuel et l'impact sont supérieurs à ceux observés pour le traitement de l'infection chronique.

Contexte épidémiologique

La fréquence de diagnostic de l'infection à VIH au moment de la primo-infection a peu augmenté ces dernières années en France, de 8 % de l'ensemble des nouveaux diagnostics en 2002-2003 à 11 % en 2010 [1]. Une enquête récente a montré que les personnes les plus fréquemment dépistées dès la primo-infection sont les hommes ayant des rapports sexuel avec les hommes (HSH, 20 % des nouveaux diagnostics dans ce groupe), alors que le dépistage est plus tardif chez les hétérosexuels nés en France ou nés à l'étranger dont respectivement 9 % et 3 % seulement sont dépistés dès la primo-infection [2]. Ainsi, la répétition des tests, plus fréquente chez les HSH, est associée à un diagnostic plus précoce de l'infection [2].

Le diagnostic de la primo-infection à VIH présente un enjeu majeur sur le plan individuel et collectif, s'agissant d'une période de répllication virale très active à risque élevé de transmission sexuelle. Des études épidémiologiques, phylogénétiques et de modélisation de la dynamique de l'épidémie, convergent vers un risque plus élevé de transmission du VIH à partir de personnes en primo-infection comparé aux personnes en phase chronique [3-5]. La révélation du statut sérologique conduit fréquemment à une modification des comportements sexuels qui limite ce risque [6].

Quand évoquer une primo-infection à VIH ?

Situations orientant vers une infection aiguë

La difficulté repose dans la faible spécificité des symptômes et signes possibles, qui sont observés à partir de deux à quatre semaines suivant une exposition à risque :

– signes cliniques : une primo-infection à VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre, ce d'autant qu'elle dure plus de sept jours, arthralgies et myalgies, asthénie) qui peut être associé à une polyadéno-pathie, à des manifestations cutanéomuqueuses (angine ou pharyngite, rash, ulcères oraux ou génitaux), à des troubles digestifs (diarrhée), ou à des symptômes neurologiques (méningite lymphocytaire, encéphalite, mononévrite). Ces symptômes s'amendent spontanément en quelques jours à quelques semaines, les adénopathies pouvant persister plus longtemps [7];

- anomalies biologiques : les anomalies biologiques hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce) sont les plus fréquentes, souvent associées à une cytolysé hépatique ;
- risque identifié et déclaré d'exposition à haut risque sexuel, sanguin ou professionnel.

Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection à VIH sont les autres primo-infections associées à un syndrome mononucléosique (infections à virus Epstein Barr ou cytomégalovirus, toxoplasmose), la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi, les explorations dans un contexte fébrile doivent systématiquement inclure la recherche d'une primo-infection par le VIH chez une personne sexuellement active [7,8]. La recherche d'une ou plusieurs infections sexuellement transmissibles (IST) doit être systématiquement effectuée en parallèle dans ce contexte diagnostique.

Il faut aussi évoquer et rechercher une primo-infection à VIH chez une personne asymptomatique qui rapporte une exposition récente voire très récente, ce qui s'observe de plus en plus fréquemment dans le cadre du dépistage communautaire.

Chez la femme enceinte, il est essentiel d'évoquer ce diagnostic après une exposition à risque et /ou devant tout syndrome infectieux, en raison du risque élevé de transmission mère-enfant du VIH dans cette période où la charge virale est très élevée.

Le diagnostic de primo-infection à VIH reste insuffisamment évoqué alors même que les symptômes représentent une cause fréquente de recours médical. Un renforcement de la formation des urgentistes et des médecins de ville est nécessaire pour améliorer le repérage des symptômes et des risques d'exposition au VIH ou à d'autres agents d'IST et ainsi augmenter le nombre de diagnostic précoce [9].

Diagnostic virologique d'une primo-infection à VIH

Devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, il convient d'insister sur la nécessité de réaliser en urgence un test sérologique VIH combiné (détection de l'antigène p24 [Ag p24] et des anticorps), complété par la recherche de l'ARN-VIH plasmatique si le test se révèle négatif ou douteux, pour confirmer une primo-infection vue très précocement. À défaut, la détection de l'Ag p24 peut être demandée isolément, même s'il s'agit d'une méthode moins sensible que la charge virale et dont la recherche peut être encore négative si l'infection est très précoce ; elle doit donc toujours être confirmée par un test de neutralisation.

La connaissance de la cinétique d'apparition des différents marqueurs virologiques est essentielle pour établir le diagnostic d'une primo-infection par le VIH [7, 10]. L'ARN-VIH plasmatique est positif dès sept à 10 jours après la contamination, avant l'Ag p24. Les tests sérologiques combinés peuvent être positifs dès 15 jours après l'infection grâce à la détection de l'Ag p24.

Un deuxième test sérologique doit toujours être prescrit dans un délai rapide, sans que cela ne retarde la prise en charge, en particulier si l'ARN-VIH est détecté. Il est en effet crucial que la personne dépistée en primo-infection ait rapidement accès à une prise en charge en milieu spécialisé, avec l'expertise d'une équipe multidisciplinaire clinique et virologique, pour confirmer le diagnostic et discuter de l'initiation d'un traitement rapidement, dans les jours suivant le diagnostic. La réalisation d'un génotype de résistance est nécessaire (gènes de la transcriptase inverse et de la protéase) avec la détermination du sous-type viral. Le bilan initial associé, comme dans l'infection chronique, la recherche d'autres IST. La Haute Autorité de santé (HAS) recommande un dépistage systématique de l'infection à VIH chez les partenaires sexuels, lequel est largement facilité dans le contexte de la primo-infection [9].

Arguments pour un traitement rapide

La primo-infection par le VIH est un moment clef de l'installation du virus dans l'organisme. L'intégration du génome viral dans les lymphocytes CD4 conduit, dès les premiers jours de l'infection, à la constitution du réservoir VIH comprenant essentiellement des cel-

lules/tissus infectés avec une cinétique de renouvellement lente, contenant du génome viral inductible et capables de produire du virus infectieux [11-13]. L'infection latente s'établit majoritairement dans les lymphocytes CD4, les monocytes et macrophages ; elle peut aussi s'établir dans les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes, les astrocytes [14-16]. En primo-infection, l'activation immunitaire majeure est associée à une tempête cytokinique qui majore encore l'expansion de l'infection virale dans l'organisme, avec multiplication du virus dans les organes lymphoïdes, notamment le tissu digestif, le système nerveux central et l'appareil génital [17-20]. La translocation bactérienne induite par les lésions de la barrière digestive entretient également l'activation généralisée du système immunitaire. Ainsi, dès les stades très précoces, un stock élevé de cellules infectées est constitué, qui augmente au cours de la primo-infection [21, 22]. Il peut être estimé par la mesure de l'ADN-VIH total dans les cellules mononuclées circulantes (P BMC), qui a une valeur pronostique de l'évolution immunologique et clinique, indépendamment du nombre des lymphocytes CD4 et de la charge virale ARN-VIH plasmatique [23]. On sait aussi qu'il existe une bonne corrélation entre les niveaux d'infection du réservoir cellulaire sanguin (ADN-VIH) et les compartiments muqueux dont le tissu lymphoïde digestif [24].

Il existe des arguments en faveur d'un traitement d'autant plus rapide que le patient est à un stade très précoce de l'infection. En effet, un traitement initié dès les premières semaines de l'infection limite la constitution des réservoirs cellulaires et tissulaires et l'activation immunitaire précoce, et préserve la barrière intestinale [25, 26]. L'impact du traitement antirétroviral sur les réservoirs est supérieur quant il est débuté en primo infection plutôt qu'à la phase chronique [22, 26, 27].

Plusieurs études récentes plaident en faveur d'un traitement précoce. Celui-ci permettrait de préserver les lymphocytes CD4 et serait associé à une diminution transitoire du point d'équilibre (set-point) de charge virale en cas d'arrêt thérapeutique [28-33]. Dans l'essai randomisé SPARTAC, qui comparait l'impact d'un traitement immédiat court de 12 semaines ou prolongé de 48 semaines à un traitement différé, un traitement initié dans les 3 premiers mois et durant 48 semaines était associé à un maintien du nombre de CD4 au-dessus de 350/mm³, mais le délai de baisse des CD4 à moins de 350/mm³ après l'arrêt du traitement (65 semaines) ne différait pas significativement de la durée de traitement (48 semaines) [31]. Les résultats de ces études concordent sur deux points : d'une part, différer le traitement à distance de la primo-infection est associé à une épargne thérapeutique généralement de courte durée, compte tenu de la baisse rapide des CD4 en l'absence de traitement ; d'autre part, le bénéfice immunovirologique obtenu sous traitement n'est pas préservé en cas d'arrêt thérapeutique, ce qui constitue un argument pour poursuivre le traitement à distance de la primo-infection [2, 27, 31, 32].

L'étude observationnelle française ANRS VISCONTI de sujets traités précocement au moment de la primo-infection et qui contrôlent leur réplication virale à long terme après arrêt de traitement montre que le contrôle est associé à un niveau très bas du réservoir, comme cela a déjà été observé chez les patients contrôleurs du VIH [34-36]. Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas pourrait constituer une approche pour viser la rémission.

Indications et objectifs du traitement antirétroviral

Un traitement antirétroviral est recommandé pour toute primo-infection à VIH-1, indépendamment de la présence de symptômes, des niveaux de CD4 et de charge virale, dans les jours suivant le diagnostic de primo-infection.

Les objectifs de ce traitement sont :

- virologiques : obtenir une charge virale indétectable à M6, éventuellement retardée jusqu'à M12 en cas de charge virale initiale élevée (cf. chapitre « Traitement antirétroviral ») ;
- immunologiques : préserver ou restaurer un nombre élevé de lymphocytes CD4 ;
- cliniques : améliorer les symptômes de primo-infection et à en diminuer leur durée.

Durant la grossesse, ce traitement réduit le risque de transmission maternofoetale du VIH.

Le risque d'un traitement précoce est similaire à celui d'un traitement initié en phase chronique avec un nombre de CD4 élevé. La prescription du traitement immédiat doit s'accompagner d'un temps d'explication sur les objectifs à atteindre, les bénéfices du traitement et ses contraintes potentielles. Les questions persistantes sur l'impact d'un traitement immédiat en primo-infection justifient de poursuivre en France les inclusions des patients dans la Cohorte ANRS CO6 PRIMO et dans les essais thérapeutiques.

Modalités du traitement antirétroviral

Options thérapeutiques

Cas général

Les modalités de traitement diffèrent de celles de l'infection chronique. Il convient de :

- tenir compte de l'épidémiologie des souches virales transmises en termes de résistances et du risque augmenté de mutations en cas de traitement préventif préexposition par le ténofovir ;
- de choisir des médicaments dont la tolérance immédiate comporte moins fréquemment un risque d'arrêt rapide, ce d'autant que le patient est symptomatique ;
- ne pas attendre les résultats du bilan préthérapeutique (test génotypique de résistance, HLA-B*5701).

Le traitement comportera une association de 2 inhibiteurs nucléotidiques ou nucléosidiques (INTI) en privilégiant le ténofovir en l'absence d'insuffisance rénale, dans ce contexte où la charge virale est généralement élevée et où le résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'est pas encore disponible, associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine. Le 3^e agent sera un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) dans l'attente des résultats du test de résistance. En effet, sur la période 2007-2012 en France, la fréquence de portage de virus ayant au moins une mutation de résistance était stable entre 10 et 13 %, avec respectivement 7,1 % de virus résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) (3,8 % à la rilpivirine et/ou à l'étravirine), 5,6 % aux INTI et 2,1 % aux IP. En 2011-2012, la fréquence de mutations de résistance aux INI était très faible (1,7 %), ce qui ne justifie pas l'analyse du gène de l'intégrase en première intention en primo-infection.

Dans le cadre de la primo-infection, d'autres ARV recommandés en traitement au stade chronique sont des alternatives possibles pour le 3^e agent. Il convient de vérifier leurs contraintes de prescription, leur tolérance immédiate et leur barrière génétique : efavirenz (risque de troubles neuropsychiques), rilpivirine (possible si la charge virale est < 100 000 copies/mL) ou raltegravir (2 prises/j).

Le traitement sera adapté si nécessaire avec les résultats du test génotypique de résistance demandé en urgence. Il pourra également être adapté après obtention d'une charge virale indétectable, comme dans l'infection chronique, avec pour objectif la simplification du schéma thérapeutique et/ou la diminution des effets indésirables à long terme, en préservant l'efficacité virologique. Le traitement initié en primo-infection doit être poursuivi sans interruption, en dehors d'études cliniques.

Femme enceinte

Le traitement comportera 2 INTI et 1 IP/r si la primo-infection survient pendant les deux premiers trimestres, selon le schéma recommandé pendant la grossesse en dehors de la primo-infection (cf. chapitre « Procréation »).

Si la primo-infection survient pendant le 3^e trimestre de grossesse, un traitement intensifié est recommandé si la charge virale maternelle est très élevée. Il associera alors 2 INTI et 1 IP/r et du raltegravir et/ou l'enfuvirtide, pour diminuer la répllication virale avant l'accouchement plus rapidement qu'avec une trithérapie (cf. chapitre « Désir d'enfant / Grossesse »).

Le traitement, s'il a été intensifié, sera modifié après l'accouchement, avec relais par une trithérapie associant 2 INTI et 1 IP/r. Le traitement de l'enfant sera adapté à la charge virale maternelle mesurée avant l'accouchement. L'allaitement est contre-indiqué dans tous les cas.

En dehors du contexte de la grossesse, il n'existe pas d'argument permettant de recommander cette stratégie de traitement intensifié en primo-infection, dans l'attente des résultats de l'essai ANRS OPTIPRIM en 2014.

Primo-infection simultanée par le VIH et le VHC

Le traitement immédiat du VIH est proposé par une trithérapie associant 2 INTI (ténofovir et lamivudine ou emtricitabine) avec un IP/r ou le raltégravir (du fait de l'absence d'interaction avec les médicaments anti-VHC), puis introduction du traitement anti-VHC à M3-M4 après la contamination VHC, si les critères de traitement d'infection aiguë sont présents (cf. chapitre « Hépatites »). La primo-infection par le VIH ne doit pas retarder l'introduction du traitement anti-VHC, dont le délai est un élément prédictif de la réponse.

Primo-infection après échec d'un traitement préexposition

En cas de primo-infection après échec d'un traitement préexposition chez une personne observante à ce traitement, où une résistance au ténofovir et/ou à lamivudine et emtricitabine est suspectée, on discutera l'association de 2 INTI (ténofovir et emtricitabine ou lamivudine) et un IP/r avec un autre médicament, en particulier le raltégravir, jusqu'à réception du test de résistance (cf. chapitre « Prévention »).

Suivi des patients après la primo-infection

Les visites doivent être plus rapprochées après l'introduction du traitement en cas de primo-infection que pour un traitement initié en stade chronique, car dans cette situation les patients sont souvent symptomatiques et le temps de préparation au traitement est réduit. Ainsi, il est recommandé de revoir les patients à J15 (éventuel contact téléphonique), M1, M2, M3 et M6, pour un contrôle clinique et celui de la tolérance immédiate aux ARV, pour l'éducation thérapeutique et pour le suivi immunovirologique (M1, M3, M6). Les visites ultérieures auront lieu tous les 3 mois jusqu'à M12, puis tous les 3 à 6 mois, et seront adaptées au schéma et à la réponse thérapeutiques.

L'accompagnement des patients est particulièrement important soit localement, dans le centre de suivi, soit auprès des associations. L'accompagnement doit particulièrement inclure des informations sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH, dont le risque est élevé à ce stade. Les modalités d'accompagnement global sont identiques à celles de l'infection chronique (cf. chapitre « Suivi de l'adulte »).

Points forts

- **Le diagnostic d'une primo-infection par le VIH reste insuffisamment porté et la connaissance des signes cliniques et des situations à risque doit être améliorée, tant chez les personnes exposées que chez les médecins.**
- **L'incitation au dépistage répété (tous les 3 à 6 mois) permet d'améliorer le diagnostic de la primo-infection chez les personnes très exposées au VIH.**
- **La confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique d'une primo-infection doivent être organisées rapidement, dans les jours suivant le premier test.**
- **La fréquence des mutations de résistance des virus transmis en primo-infection reste stable en 2011-12, avec une fréquence de 5,1 % pour les INTI, 7,1 % pour les INNTI, 2,1 % pour les IP et 1,7 % pour le raltégravir. Cela justifie la réalisation d'un test génotypique de résistance chez tous les patients, avec adaptation ultérieure du traitement antirétroviral aux résultats si besoin.**
- **Les indications thérapeutiques en primo-infection sont élargies en 2013 aux patients asymptomatiques, quels que soient les niveaux de lymphocytes CD4 et de charge virale. Le délai d'initiation du traitement doit être court pour limiter la constitution du réservoir viral.**

Le groupe d'experts recommande :

- de traiter rapidement toute primo-infection par le VIH par une trithérapie (BII) comportant préférentiellement un inhibiteur de protéase (BIII) associé à ténofovir et lamivudine ou emtricitabine, indépendamment de la situation clinique et du taux de lymphocytes CD4;
- d'adapter le traitement dès l'obtention des résultats du test de résistance (AI);
- de traiter en urgence toute primo-infection par le VIH chez une femme enceinte (AII) en recommandant la prescription d'un traitement intensifié lorsque le diagnostic est fait pendant le 3^e trimestre de la grossesse et que la charge virale est élevée (BIII);
- d'accompagner l'initiation du traitement chez les patients par l'éducation thérapeutique, un soutien psychologique et un support associatif, en rappelant le risque très élevé de transmission sexuelle pendant la période de primo-infection;
- d'encourager l'inclusion des patients diagnostiqués dès la primo-infection dans les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques, pour poursuivre la recherche des facteurs associés au niveau des réservoirs VIH et au contrôle éventuel de la réplication virale après une interruption thérapeutique programmée, laquelle n'est pas recommandée hors programme de recherches.

RÉFÉRENCES

1. Cazein F, Le Strat Y, Le Vu S et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2011. BEH 2012 (46-47) : 529-33.
2. Champenois K, Le Vu S, Cuzin L, Semaille C, Yazdanpanah Y. Factors associated with acute infection diagnosis in MSM, ANRS Opportunity Study. 7th IAS Conference Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June – 3 July 2013. Abstract MOAC01.
3. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. J Infect Dis 2008 ; 198 : 687-93.
4. Wilson DP, Hoare A, Regan DG, Law MG. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. Sex Health 2009 ; 6 : 19-33.
5. Frange P, Meyer L, Deveau C et al. Recent HIV-1 infection contributes to the viral diffusion over the French territory with a recent increasing frequency. PLoS One. 2012 ; 7 : e31695.
6. Seng R, Rolland M, Beck-Wirth G et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. AIDS. 2011 ; 25 : 977-88.
7. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1943-54.
8. Hoen B, Chaix ML. Primo-infection VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. VIH. Rueil-Malmaison : Doin ; 2011. p. 79-84.
9. Haute Autorité de santé. Recommandations de Santé publique. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. [Consulté le 23 juin 2013]. Paris : HAS ; 2009. 41 p. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf.
10. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors : implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS. 2003 ; 17 : 1871-9.
11. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. J Exp Med. 2004 ; 200 : 761-70.
12. Chun TW, Justement JS, Moir S et al. Decay of the HIV reservoir in patients receiving antiretroviral therapy for extended periods : implications for eradication of virus. J Infect Dis. 2007 ; 195 : 1762-4.

13. Eriksson S, Graf EH, Dahl V et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog.* 2013; 9 : e1003174.
14. Carter CC, Onafuwa-Nuga A, McNamara LA et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010 ; 16 : 446-51.
15. Brooks DG, Kitchen SG, Kitchen CM, Scripture-Adams DD, Zack JA. Generation of HIV latency during thymopoiesis. *Nat Med.* 2001 ; 7 : 459-64.
16. Benaroch P, Billard E, Gaudin R, Schindler M, Jouve M. HIV-1 assembly in macrophages. *Retrovirology.* 2010 ; 7 : 29.
17. Stacey AR, Norris PJ, Qin L et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009 ; 83 : 3719-33.
18. Mehandru S, Dandekar S. Role of the gastrointestinal tract in establishing infection in primates and humans. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 ; 3 : 22-7.
19. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 ; 105 : 7552-7.
20. Quayle AJ, Xu C, Mayer KH, Anderson DJ. T lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen. *J Infect Dis.* 1997 ; 176 : 960-8.
21. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication : how will we get from the laboratory to effective clinical trials ? *AIDS.* 2011 24 ; 25 : 885-97.
22. Ananworanich J, Vandergeeten C, Chomechey N et al. Early ART Intervention restricts the seeding of the HIV Reservoir in Long-Lived Central Memory CD4 T Cells. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 47. URL : www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46426.htm.
23. Goujard C, Bonarek M, Meyer L et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis.* 2006 1 ; 42 : 709-15.
24. Avettand-Fenoel V, Prazuck T, Hocqueloux L et al. HIV-DNA in rectal cells is well correlated with HIV-DNA in blood in different groups of patients, including long-term non-progressors. *AIDS.* 2008 ; 22 : 1880-2.
25. Strain MC, Little SJ, Daar ES et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis.* 2005 ; 191 : 1410-8.
26. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS.* 2010 ; 24 : 1598-601.
27. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother.* 2013 ; 68 : 1169-78.
28. Hogan CM, Degruittola V, Sun X et al. The setpoint study (ACTG A5217) : effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis.* 2012 ; 205 : 87-96.
29. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection : the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med.* 2012 ; 9 : e1001196.
30. Le T, Wright EJ, Smith DM et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 218-30.
31. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 207-17.
32. Walker BD, Hirsch MS. Antiretroviral therapy in early HIV infection. *N Engl J Med.* 2013 ; 368 : 279-81.
33. Goujard C, Emilie D, Roussillon C et al. Continuous versus intermittent treatment strategies during primary HIV-1 infection : the randomized ANRS INTERPRIM Trial. *AIDS.* 2012 ; 26 : 1895-905.
34. Goujard C, Girault I, Rouzioux C et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection : role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther.* 2012 ; 17 : 1001-9.
35. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch Intern Med.* 2012 ; 172 : 1252-5.
36. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013 ; 9 : e1003211.

12

Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

Ce chapitre est dédié à la mémoire de notre collègue et ami, le docteur Bernard Masquellier, membre de la commission «résistance aux antirétroviraux» du rapport d'experts depuis 1999, et qui nous a quittés beaucoup trop tôt en ce début d'année 2013.

En 2012, le succès virologique du traitement antirétroviral a été obtenu chez près de 90 % des patients ; cependant, la prise en charge des patients en multiéchecs thérapeutiques reste complexe et hautement spécialisée. Le nombre total d'antirétroviraux et de classes thérapeutiques a augmenté, mais les phénomènes de résistance croisée limitent la possibilité d'utiliser des molécules actives de la même classe.

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations suboptimales consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral, et de la «barrière» génétique du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci [1].

Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-O et VIH-2 est traitée dans le chapitre consacré à ces virus.

Mécanismes de la résistance

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques.

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAMs (Thymidine Analog Mutations). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAMs sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI, ceci à des niveaux divers.

La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec les autres mutations.

La mutation M184V est sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine. Le maintien de la lamivudine/emtricitabine lors du choix du traitement de relais en présence de cette mutation reste encore débattu. Les mutations K65R/N/E, L74V sont sélectionnées par le ténofovir, l'abacavir et la didanosine.

Il faut noter que dans cette classe d'antirétroviraux la barrière génétique du VIH est variable selon les molécules et, en particulier, basse pour la lamivudine et l'emtricitabine.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ces molécules bloquent la transcriptase inverse (TI) en se fixant au niveau d'une poche hydrophobe étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance de haut niveau à l'INNTI avec une résistance croisée entre l'éfavirenz, la névirapine et la rilpivirine (K103N pour éfavirenz et névirapine, Y181C et E138K pour les trois). Ce sont typiquement des molécules vis-à-vis desquelles la « barrière génétique » du VIH-1 est basse puisqu'une seule mutation leur confère généralement une résistance élevée.

La rilpivirine sélectionne très fréquemment en cas d'échec, en combinaison avec la lamivudine et l'emtricitabine, la mutation M184I qui renforce la résistance du virus vis-à-vis de cette molécule et confère également une résistance à la lamivudine et l'emtricitabine [2].

L'étravirine présente un profil un peu différent : il est actif sur des virus ayant sélectionné des mutations de résistance à l'éfavirenz et à la névirapine jusqu'à un certain nombre de mutations [3] : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de réplique résiduelle (charge virale quantifiable, au-dessus du seuil de détection, et de façon certaine au-dessus de 200 copies/mL [4]) sous éfavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement cette accumulation et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine. En revanche, l'étravirine ne pourra pas être utilisée après un échec à la rilpivirine du fait des mutations de résistance croisée sélectionnées par celle-ci [3].

Les inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est liée à des mutations situées d'une part au niveau du site actif de l'enzyme et d'autre part à distance de celui-ci. La résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. Sous traitement on distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement virologique au traitement antirétroviral, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui s'accumuleront ensuite et renforceront la résistance. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques d'un IP ; c'est le cas de la mutation I50L sélectionnée par l'atazanavir chez des patients naïfs, qui, *in vitro*, n'entraîne pas de résistance croisée avec les autres IP.

Les échappements aux IP associés au ritonavir chez les patients naïfs, s'accompagnent de très peu de sélection de mutations dans la protéase, de même que dans la TI. Ceci est vrai lors d'induction de traitement combinant des INTIS avec des IPs. Dans les autres cas d'induction de traitement (monothérapie d'IP, INNTI/IP, inhibiteurs d'intégrase/IP), la sélection de mutation de résistance est plus fréquente, ce qui contribue à ne pas recommander de telles stratégies.

Plusieurs études ont montré que la présence de mutations dans le gène *gag*, au niveau des sites de clivage ou à proximité, semble conférer *in vitro* une résistance aux IP [5]. Ces mutations dans le gène *gag*, lorsqu'elles surviennent chez des virus porteurs de mutations dans le gène de la protéase, sont associées à une restauration partielle de la capacité répliquative de ces virus mutés. Outre cet effet sur la capacité répliquative du VIH, les mutations dans le gène *gag* pourraient aussi conférer à elles seules une résistance aux IPs. La recherche de mutations dans le gène *gag* doit faire partie des recherches associées aux échecs virologiques dans les essais comprenant des IPs mais ne peut pas être recommandée en pratique clinique.

Les inhibiteurs d'entrée et les tests de tropisme

Les inhibiteurs de fusion

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41. Ces mutations apparaissent très rapidement en cas de réplique virale sous enfuvirtide. Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulent en cas de réplique résiduelle prolongée sous enfuvirtide. Il n'existe pas de résistance croisée entre l'enfuvirtide et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les antagonistes de CCR5.

Les antagonistes de CCR5 et les tests de tropisme

Les antagonistes de CCR5 comme le maraviroc agissent en inhibant l'entrée du VIH dans la cellule par effet allostérique après liaison au corécepteur CCR5. La détermination du tropisme viral est donc obligatoire avant prescription d'antagonistes de CCR5. Le tropisme correspond à l'utilisation par le virus du corécepteur CCR5 (tropisme R5), du corécepteur CXCR4 (tropisme X4) ou des deux corécepteurs (tropisme dual). Un tropisme mixte correspond à une population mixte de virus à tropismes différents dans un même échantillon. Les tests actuels ne permettent pas de différencier les tropismes dual des profils mixtes. Le test de tropisme doit être réalisé le plus près possible de l'initiation d'antagoniste de CCR5, ce d'autant que le nadir de CD4 est bas. Si le résultat date de plus de 6 mois, il est préférable de le contrôler.

Les tests de tropisme largement disponibles et actuellement utilisés sont des tests génotypiques. Ils sont basés sur l'analyse de la séquence de la région V3 de la gp120 du virus du patient. L'analyse de V3 peut être réalisée à partir de l'ARN VIH plasmatique ou de l'ADN VIH intracellulaire en cas de charges virales plasmatiques faibles ou indétectables. Les déterminants du tropisme VIH siègent principalement au niveau de cette boucle V3 et différents systèmes d'interprétation sont disponibles sur des sites informatiques [6]. L'algorithme Geno2Pheno (avec un taux de faux positifs X4 de 10 %) a été validé pour les VIH-1 de sous-types B ou C mais il semble manquer de sensibilité pour les sous-types CRF02_AG et de spécificité pour les sous-types D et AE [7]. Il reste très peu évalué pour les autres sous-types non-B (<http://www.geno2pheno.org/index.php>). D'autres algorithmes ont été proposés (<http://www.hivfrenchresistance.org>). Les tests phénotypiques pourraient avoir un intérêt, notamment pour certains virus non-B mais leur utilisation reste du domaine de la recherche.

Chez les patients à charge virale détectable, la corrélation entre les résultats obtenus à partir de l'ARN plasmatique et ceux obtenus à partir de l'ADN VIH des cellules sanguines est bonne [8].

Chez les patients en échec virologique sous antagoniste de CCR5, un test génotypique de tropisme permettra la détermination du tropisme mais aussi l'étude des mutations apparaissant sous traitement dans la gp120. Plusieurs mécanismes d'échappement viral aux antagonistes de CCR5 ont en effet été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, le cas le plus fréquent, soit l'émergence de virus R5 résistants à l'antagoniste de CCR5 [9,10]. Des données complémentaires associant des analyses génotypiques et phénotypiques sont nécessaires pour mieux analyser les déterminants de la résistance à cette classe d'inhibiteurs.

Les inhibiteurs d'intégrase (INI)

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale.

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase de première génération (raltégravir et elvitégravir) est due à la sélection de trois profils majoritaires initialement distincts (comportant N155H, Y143C/H/R ou Q148K/R/H), associés à une ou plusieurs mutations secondaires mises en évidence en cas d'échappement virologique au raltégravir et à l'elvitégravir, molécules qui présentent une résistance croisée quasi absolue [11].

Dans le cadre de l'utilisation du raltégravir ou de l'elvitégravir en relais chez des patients avec charge virale indétectable, il convient d'être très vigilant sur l'efficacité des molécules associées et de bien vérifier dans le dossier clinique et dans l'historique des tests de résistance que celles-ci sont complètement actives.

En effet la barrière génétique du VIH vis-à-vis du raltégravir et de l'elvitégravir est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules. Une réplication résiduelle sous traitement (*cf.* paragraphe « INNTI ») comportant un INI pourrait compromettre la possibilité d'un traitement ultérieur par le dolutégravir, inhibiteur d'intégrase de deuxième génération [12]. De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser ces médicaments dans des combinaisons antirétrovirales non validées par des essais cliniques. En

effet, des essais récents évaluant les combinaisons INI/IP, INI/maraviroc ont montré une fragilité très importante vis-à-vis de la sélection de mutation de résistance lors des échecs.

Le dolutégravir semble être actif sur certains profils de résistance (N155H, Y143C/H/R) aux INI de première génération, avec une barrière génétique du VIH vis-à-vis du dolutégravir plus importante quant à la sélection de résistance lors de son utilisation en induction de traitement [12].

Tests de résistance

Tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux

Les tests génotypiques permettent d'analyser les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse (TI), de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 ou de la gp41. Après PCR, le séquençage des gènes 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 trousse de séquençage sont actuellement commercialisées incluant un logiciel d'analyse des profils de mutations : les trousse des firmes Siemens (Trugene® HIV-1 Genotype Testing) et Abbott (Perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping System) ont reçu l'agrément d'utilisation en France et aux États-Unis. Ces deux trousse donnent des résultats concordants dans 97,8 % des cas analysés. De nombreux laboratoires utilisent d'autres techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS décrites sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>. Les résultats de cette dernière méthode sont corrélés à plus de 98 % avec 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 % 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 (*cf. infra*).

Un contrôle de qualité des tests génotypiques, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, est réalisé chaque année depuis 2001 et concerne actuellement une cinquantaine de laboratoires. Ce contrôle de qualité a un rôle pédagogique important démontré par l'amélioration des performances des laboratoires au cours du temps [13]. Depuis 2007, le contrôle de qualité s'effectue sous l'égide du Centre national de référence sur la résistance aux antirétroviraux.

Les algorithmes doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. De tels algorithmes reposent sur des études de corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé [14].

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS AC11 évoluent en fonction des données disponibles réactualisées tous les 6 à 12 mois et sont présents sur les sites web : <http://www.hivfrenchresistance.org> et <http://hivdb.stanford.edu>.

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 ».

Il est important d'effectuer une réinterprétation des résultats de tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents [15]. Des études récentes ont montré qu'il y avait un intérêt à interpréter de façon cumulative (c'est-à-dire tenir compte de toutes les mutations présentes sur le dernier test de résistance mais également de celles présentes sur les tests antérieurs). Ceci est particulièrement démontré pour les INNTI mais aussi pour certains INTI.

Résistance et VIH-1 de sous-type non-B

Du point de vue de la résistance aux antirétroviraux, plusieurs questions se posent : quel est l'impact du polymorphisme des VIH-1 non-B sur l'acquisition de mutations de résistance aux différentes classes d'antirétroviraux ? Ces virus ont-ils une voie d'évolution vers la résistance différente de celle des VIH-1 de sous-type B ?

Le gène de la protéase des sous-types non-B du fait de son polymorphisme naturel peut présenter à certaines positions des acides aminés décrits comme des mutations de résistance chez les VIH-1 de sous-type B.

En ce qui concerne la résistance à l'étravirine et rilpivirine, environ 10 % des virus de sous-types non-B ont au moins une mutation impliquée dans le score de résistance établi pour les virus de sous-type B [16]. La sensibilité aux anti-intégrases semble équivalente quel que soit le sous-type viral car le site actif de l'enzyme est particulièrement bien conservé.

En revanche, le sous-type viral influence les profils de mutations sélectionnées lors des échecs aux INTIs, INNTIs et au raltégravir. Par exemple une mutation V106M est sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C aux INNTI entraînant une résistance de haut niveau à cette classe d'antirétroviraux. De même il existe une émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [17].

Ces phénomènes sont encore mal connus et il est important d'étudier, dans les pays du Nord et du Sud, ces nouveaux profils de résistance liés au sous-type viral. Il n'existe pas de différence de réponse thérapeutique entre les virus de sous-type B et non-B lors du traitement de première intention mais comme les voies de sélection des mutations de résistance peuvent être différentes, les traitements de relais peuvent être différents.

Résistance et populations virales minoritaires

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20 % de la population globale. Différentes méthodes permettant la détection de variants résistants minoritaires ont été décrites : PCR spécifique d'allèle muté, séquençage de multiples clones moléculaires après dilution limite (*single genome sequencing*), séquençage ultrasensible par des techniques de nouvelle génération à haut débit, notamment le pyro-séquençage (*ultradeep sequencing*). Ces méthodes permettent d'atteindre une sensibilité de 0,1 à 1 % pour la détection des variants minoritaires. Le séquençage ultrasensible constitue l'approche la plus prometteuse mais nécessite l'utilisation de logiciels et de compétences spécifiques pour le traitement bioinformatique des données.

Chez les patients n'ayant jamais été traités, l'utilisation de ces techniques plus sensibles a conduit à mettre en évidence une prévalence plus élevée de variants résistants que celles obtenues avec des approches classiques de séquençage de populations (*bulk sequencing*) [18,19]. Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe [20,21]. De même, il a été montré que la présence de virus à tropisme X4 minoritaires était associée à une augmentation du risque d'échec virologique chez les patients traités par un antagoniste de CCR5 [22]. En revanche, une telle association n'a pas été observée avec les autres classes d'antirétroviraux. Les techniques de séquençage de nouvelle génération pourraient contribuer à définir les seuils de variants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. Des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances.

Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

Au cours de la primo-infection

En France, environ 50 % des patients dont l'infection est diagnostiquée au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence des mutations de résistance aux antirétroviraux.

Un des problèmes des études épidémiologiques sur la transmission de virus résistants est celui de leur représentativité. Ainsi en France, sur environ 6 000 nouvelles infections par le VIH par an, seulement 300 environ sont diagnostiquées lors de la primo-infection. Les patients dont l'infection VIH-1 est diagnostiquée lors de la primo-infection ne sont pas représentatifs de tous les patients infectés à la même période. Ces patients sont plus jeunes, plus souvent des hommes homo ou bisexuels, moins souvent originaires d'Afrique subsaharienne ou des départements français d'Amérique que les patients dont l'infection est considérée comme récente par le CNR lors de la déclaration obligatoire (detuned test ou test sérologique d'infection récente). Ces différences sont sans doute liées à des retards au diagnostic dans certains groupes et à des recours au dépistage plus fréquents dans d'autres. La liste des mutations publiée par l'OMS [23] a été développée spécifiquement pour l'étude de la transmission de la résistance quel que soit le sous-type viral et son utilisation doit être recommandée dans les études de transmission de virus résistants.

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance annuelle a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS depuis 1996. Sur la période 2007-2012, 1205 patients dont le diagnostic a été fait au moment de la primo-infection ont été inclus. La prévalence de virus portant au moins une mutation de résistance était de 12,2 %. Cette prévalence de virus résistant était stable au cours du temps, entre 10 et 13 %. La prévalence de virus porteurs de mutations de résistance aux INTIs, aux INNTIs ou aux IP était, respectivement, de 5,6 %, 7,1 % et 2,1 %. La prévalence de mutations associées à une résistance à la rilpivirine et/ou à l'étravirine était de 3,8 % avec une majorité de mutations en position 138. Des mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase étaient observées dans 1,7 % des cas (4/233, mutation E157Q). La prévalence de transmission de virus résistants à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes était également stable, à 2,2 %. En revanche, on note depuis quelques années une augmentation significative de la transmission de virus VIH-1 de sous-types non-B : 33 % en 2007-2012, *versus* 25,5 % en 2005-2006 et 10,3 % en 1996-1998 ($p < 0,001$) [24]. Il existe une relation entre le sous-type viral et la prévalence de la résistance transmise (15,3 % chez les patients infectés par des virus de sous-type B *versus* 6,4 % chez les patients infectés par des virus de sous-types non-B). La prévalence de transmission de virus résistants est également plus élevée dans le groupe des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes que chez les hommes hétérosexuels (12,9 % *vs* 8,5 %, $p < 0,05$).

Chez les patients chroniquement infectés non traités

Chez les patients ayant une infection chronique et naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance est déterminée périodiquement dans le cadre des études Odyssée initiées en 1998. En 2010/2011, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux dans la protéase ou la TI était de 9 % (IC95 % : 6,8-11,2). Cette prévalence est globalement stable depuis 2006/2007 avec cependant en 2010/2011 une diminution significative de la prévalence de la résistance aux IPs (1,8 % *vs* 5,0 %, $p = 0,003$) [25]. Cette prévalence n'est pas différente en fonction de la durée de séropositivité et des caractéristiques sociodémographiques des patients. En revanche, il existe une relation entre les groupes à risque et la prévalence de la résistance transmise : les homosexuels masculins porteurs de virus de sous-type B constituent le groupe le plus fréquemment infecté par un virus résistant.

La proportion de patients porteurs de virus de sous-types non-B est stable depuis 2006/2007 autour de 44 %. La prévalence de la résistance chez des patients naïfs (9 %) justifie la prescription de tests génotypiques de résistance avant l'initiation d'un traitement antirétroviral pour prévenir un risque d'échec virologique [26].

Chez les patients traités

L'étude Multivir a évalué en 2009 la prévalence de la résistance aux ARV en France chez les patients traités, en échec virologique (>50 copies/mL sur deux prélèvements successifs), dans 34 centres et quelque soit la ligne du traitement [27]. La résistance à au moins un ARV était retrouvée chez 58 % des isolats (INTI, 48 % ; INNTI, 21 % ; IP, 29 %). Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 4,3 % pour les INTI, 3,2 % pour les INNTI et 4,4 % pour les IP, avec une résistance complète à au moins 2 classes chez 3,4 % des isolats. La résistance aux INI n'était testée que chez les patients sous traitement par raltégravir, avec 50 % de souches résistantes à cette molécule.

Au total, 88 % des patients suivis dans la file active hospitalière française recevaient un traitement ARV en 2009 et 16 % avaient une charge virale > 50 copies/mL. La prévalence de la résistance était significativement plus élevée chez les patients qui avaient une charge virale plus haute à l'échec. Pour les charges virales supérieures à 1 000 copies/mL, la prévalence de la résistance à la plupart des molécules en 2009 était significativement plus faible qu'en 2004.

Détection de la résistance dans le LCR et l'ADN cellulaire

La diffusion des différentes molécules antivirales est variable selon les compartiments de l'organisme, ce qui peut induire une réplication résiduelle locale en cas de dose suboptimale dans un tissu et la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin. Cela peut notamment être le cas pour le LCR ou les compartiments génitaux [28]. Plusieurs études ont montré des différences de profils de résistance entre le compartiment sanguin et le LCR. Il est donc recommandé, chez les patients présentant des troubles neurologiques et lorsqu'une ponction lombaire est réalisée, de pratiquer une analyse de la résistance du virus présent dans le LCR dans le but d'adapter le traitement antirétroviral. Plusieurs études ont également montré que les virus archivés dans les lymphocytes pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma.

La présence de virus archivés résistants dans les réservoirs cellulaires n'implique pas systématiquement leur réémergence sous la pression sélective des molécules antivirales. De plus, il a été montré que les tests de résistance génotypiques réalisés à partir de l'ADN cellulaire pouvaient conduire à une sous-détection des mutations de résistance par rapport au cumul des résultats des tests de résistance génotypiques réalisés antérieurement à partir de l'ARN VIH plasmatique [29].

Indications des tests génotypiques de résistance

Situations cliniques	Recommandations (niveau de preuve)
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (AII) sans attendre les résultats pour débiter le traitement si primo-infection*
Échecs thérapeutiques	Recommandé (AII)*
Prophylaxie postexposition	Recommandé chez le sujet source (si charge virale détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé qui devra également tenir compte des génotypes antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (AII)*
Grossesse	Recommandé (AII)*
Encéphalite VIH avec détection d'ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

*Seront analysés les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase. Le gène de l'intégrase ne sera séquencé que si un traitement par anti-intégrase est envisagé.

Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique (charge virale confirmée sur 2 mesures consécutives > 50 copies/mL), le patient étant sous traitement antirétroviral. L'intérêt de modifier rapidement le traitement après avoir constaté l'échec virologique est bien documenté par plusieurs publications montrant 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 (entre 50 et 500 copies/mL) [30]. Un « blip » est défini par une élévation transitoire de l'ARN-VIH plasmatique, en général de moins de 100 copies/mL, observée sur un seul prélèvement, et ne justifie pas la prescription d'un test de résistance.

L'interprétation des résultats d'un test génotypique de résistance et les choix thérapeutiques ultérieurs nécessitent souvent une concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue.

Points forts

- On observe globalement en France une stabilité de la prévalence des virus résistants chez les patients au stade de primo-infection ou chroniquement infectés et non traités. À l'inverse, il existe une diminution de la prévalence des virus résistants chez les patients traités et en échec virologique.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement en dessous du seuil de détection de 50 copies/mL.
- Les tests génotypiques de résistance sont une aide importante pour le choix du traitement de relais. L'expertise du virologue est primordiale pour l'interprétation des algorithmes de résistance, en particulier dans le cas de résistances « possibles », dans les multiéchecs, ou lorsque les données concernant les nouvelles molécules sont préliminaires.
- 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 prescrire un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH (AII), ou sur le dernier prélèvement disponible avant de débiter le traitement (AII);
- de rendre le premier résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 (AII);
- de prescrire un test génotypique de résistance en cas d'échec virologique en s'assurant que le patient était sous traitement antirétroviral au moment du prélèvement (AI);
- que le choix du traitement de relais soit réalisé le plus souvent possible lors de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues;
- de prescrire un test de détermination génotypique du tropisme uniquement quand la prescription d'antagonistes de CCR5 est envisagée (AI), sur l'ARN ou l'ADN VIH selon la situation;
- de demander la réinterprétation des résultats des anciens tests génotypiques avec l'algorithme le plus récent en cas de changement de traitement (AII);
- de conduire des études de recherche clinique sur la prévalence et la signification des variants résistants minoritaires (AII).

RÉFÉRENCES

1. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM et al. IAS Society-USA. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 472 : 266-85.
2. Zaharatos GJ, Wainberg MA. Update on rilpivirine: a new potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV replication. *Ann Intern Med* 2013 ; 45 : 236-41.
3. Asahchop EL, Wainberg MA, Oliveira M et al. Distinct resistance patterns to etravirine and rilpivirine in viruses containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations at baseline. *AIDS* 2013 Mar 27 ; 27 : 879-87.
4. Taiwo B, Gallien S, Aga E et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : 515-20.
5. Larrouy L, Chazallon C, Landman R et al. Gag mutations can impact virological response to dual-boosted protease inhibitor combinations in antiretroviral-naïve hiv-infected patients. *Antimicrob agents chemother* 2010 ; 54 : 2910-9.
6. Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R et al. on behalf of the European Consensus Group on clinical management of tropism testing. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 394-407.
7. Raymond S, Delobel P, Rogez S et al. Genotypic prediction of HIV-1 CRF01-AE tropism. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 564-70.
8. Gupta S, Neogi U, Srinivasa H, Shet A. High concordance of genotypic coreceptor prediction in plasma-viral RNA and proviral DNA of HIV-1 subtype C : implications for use of whole blood DNA in resource-limited settings. *J Antimicrob Chemother* 2013 [Epub ahead of print]
9. Recordon-Pinson P, Raymond S, Bellecave P et al. on behalf of the ANRS AC11 Resistance Study Group. HIV-1 dynamics and coreceptor usage in Maraviroc-treated patients with ongoing replication. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 ; 57 : 930-5.
10. Swenson LC, Dong Ww, Mo T et al. Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc : performance of population-based and deep sequencing. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 1659-66.
11. Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2012 ; 25 : 677-86.
12. Underwood MR, Johns BA, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T. The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61 : 297-301.
13. 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 : 153-60.
14. Brun-Vezinet F, Costagliola D, Khaled MA et al. Clinically validated genotype analysis : guiding principles and statistical concerns. *Antivir Ther* 2004 ; 9 : 465-78.
15. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev* 2011 ; 13 : 77-108.
16. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A et al. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1237-42.
17. Invernizzi CF, Coutinhos D, Oliveira M, Moisi D, Brenner BG, Wainberg MA. Signature nucleotide polymorphisms at positions 64 and 65 in reverse transcriptase favor the selection of the K65R resistance mutation in HIV-1 subtype C. *J Infect Dis* 2009 ; 200 : 1202-6.
18. Metzner KJ, Rauch P, Walter H et al. Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS* 2005 ; 19 : 1819-25.
19. Johnson JA, Li JF, Wei X et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS med* 2008 ; 5 : E158.
20. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ et al. Pre-existing minority drug-resistant hiv-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis* 2010 ; 201 : 662-71.
21. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011 ; 305 : 1327-35.
22. Baatz F, Struck D, Lemaire M et al. Rescue of HIV-1 long-time archived X4 strains to escape maraviroc. *Antiviral Res* 2011 ; 92 : 488-92.
23. Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4724.

24. Chaix ML, Seng R, Frange P et al. ANRS PRIMO Cohort Study Group. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 880-7
25. Descamps D, Chaix ML, Montes B et al on behalf of the ANRS AC11 Resistance Study Group. Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non-B subtype circulation in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients from 2001 to 2006/2007 in France. *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 : 2620-7.
26. Wittkop L, Günthard HF, De Wolf F et al. EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11 : 363-71.
27. Assoumou L, Descamps D, Yerly S et al. ANRS AC11 Resistance Group Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 : 1400-5.
28. Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ et al. Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J Virol* 2003 ; 77 : 12336-45.
29. Wirden M, Soulie C, Valantin MA et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2011 ; 66 : 709-12.
30. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012 ; 7 : e36673.

13

Diversité des VIH : conséquences pour la prise en charge

(infections par VIH-2, VIH-O et groupe non-M, VIH-1 groupe M non-B)

Introduction

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus génétiquement très variables, classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages interspécies, les groupes pouvant être subdivisés en « clades » ou sous-types avec de très nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes.

Il existe quatre groupes de VIH-1 : le groupe M (Major), le groupe O (Outlier), le groupe N (non-M, non-O), et le groupe P, dernier identifié en 2009 [1].

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 55 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ont été identifiées, dont certaines très récemment. Le sous-type B est à l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 % de la pandémie, notamment sur le continent africain; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement les formes recombinantes [2].

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Cela concerne en particulier :

- les infections à VIH-2 du fait des différences de pathogénicité des deux virus, de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de sa moindre sensibilité à d'autres antirétroviraux, et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques spécifiques de quantification du génome VIH-2;
- les infections à VIH-1 du groupe O : en cas de profils de western blot VIH-1 atypiques, de dissociation immunovirologique, d'absence d'amplification lors du génotypage de résistance ou de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectables en l'absence de traitement, une infection par un tel virus, ou par des variants plus rares doit être suspectée. L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés [3];
- les infections par les groupes P et N de VIH-1 sont extrêmement rares et leur prise en charge se rapproche de celles dues aux VIH-1 du groupe M [3].

Plusieurs systèmes de surveillance permettent désormais d'estimer la prévalence en France des différents virus VIH-1 et VIH-2 :

- la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués;
- le réseau de surveillance des VIH-O (RES-O) du Centre national de référence du VIH;
- les données issues d'études de cohorte nationales (cohortes ANRS Primo, VIH-2, FHDH).

Infection par VIH-2

Épidémiologie

L'infection par le VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, en particulier du Sénégal, de Côte-d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina-Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. En Europe, le Portugal et la France comptent le plus grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec les pays à forte prévalence.

Huit groupes VIH-2 et probablement un neuvième ont été répertoriés à ce jour (de A à H), A et B représentant les deux groupes majoritaires.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en France la proportion d'infection à VIH-2 était de 1,5 % (IC 95 % : 1,0-1,9) en 2010 et inférieure à 0,1 % pour les co-infections VIH-1/VIH-2, résultant dans la très grande majorité des cas d'une transmission hétérosexuelle et d'un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest. Dans la base de données FHDH, l'infection par VIH-2 concerne 1 % de l'ensemble des patients inclus, dont 0,6 % d'infection par VIH-2 seul [4].

La cohorte multicentrique française ANRS CO5 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes suivis en France, avec 962 patients inclus début 2013, et 80 % des nouveaux cas répertoriés par la notification obligatoire. Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans cette cohorte (contact tél. : 01 40 25 78 84 – Paris, Île-de-France – ou 05 57 57 45 75).

Diagnostic et suivi virologiques

Diagnostic : il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement adapté.

Charge virale : la quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique a été mise au point par une technique de PCR en temps réel (seuil de 10 à 100 copies/mL), mais cette technique n'est disponible que dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS CO5 VIH-2 [5]. Une technique, bientôt commercialisée (Biocentric), permet de quantifier l'ARN VIH-2 avec un seuil à 40 copies/mL de plasma.

L'interprétation de la valeur de la charge virale VIH-2 est bien différente de celle du VIH-1 : en effet l'ARN plasmatique VIH-2 n'est détectable au seuil de 100 copies que chez 29 % des patients naïfs de la cohorte ANRS VIH-2 à l'inclusion, et sa valeur médiane est de l'ordre de $2,9 \log_{10}$ copies/mL soit 1 000 copies/mL. La fréquence de détectabilité augmente avec le stade évolutif de l'infection (8 % au stade A des CDC *versus* 55 % au stade C), et la sévérité du déficit immunitaire (16 % en cas de nombre de CD4 > 500/mm³, 29 % entre 350 et 500, et 51 % si < à 350).

En termes de suivi, les recommandations sont les mêmes que pour l'infection VIH-1 : mesure de la charge virale plasmatique au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités ; chez les patients traités, une mesure à 1 et 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois ; en début et en cours de grossesse.

Il est recommandé de contrôler la valeur d'une charge virale nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par VIH-2 est plus lent que celui lié au VIH-1, probablement en raison d'une réplication virale moins importante.

La proportion d'asymptomatiques à long terme (LTNP, Long Term Non Progressors) est de 6 % dans la cohorte française VIH-2, *versus* moins de 1 % pour le VIH-1 ; celle des patients

HIV Controllers (90 % des mesures de charge virale inférieures à 500 copies/mL) est de 9 % [6]. Une étude comparant des patients infectés par le VIH-1 de la cohorte ANRS Aquitaine et les patients de la cohorte ANRS VIH-2, appariés sur le sexe, l'âge et le groupe de transmission, montre que la diminution du nombre de CD4 chez les patients non traités est beaucoup plus faible pour VIH-2, respectivement de 49 et 9 cellules/mm³ par an en moyenne [7].

L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme une infection « atténuée » et de meilleur pronostic que l'infection par le VIH-1. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par VIH-1 ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH-2 : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques B et C des CDC, un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm³, le pic de charge virale plasmatique lorsqu'elle est détectée, et l'âge à l'inclusion (> 40 ans) [8].

Le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant (TME) [9]. Néanmoins il n'est pas nul, et les recommandations validées pour la prévention de la transmission sexuelle de VIH-1 s'appliquent à VIH-2 ; la prévention de la TME est systématique et les recommandations sont précisées dans le chapitre « Procréation ».

Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques sont plus limités pour l'infection par le VIH-2 que pour l'infection par le VIH-1.

- la sensibilité naturelle aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) est identique à celle du VIH-1 ;
- les INNTI (y compris l'étravirine et la rilpivirine) ne doivent pas être utilisés en raison d'une résistance naturelle ;
- les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité du VIH-2 *in vitro* à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase (IP) sont à privilégier dans les choix thérapeutiques [10,11] ;
- VIH-2 est naturellement sensible aux inhibiteurs d'intégrase (INI), raltégravir, elvitégravir et dolutégravir, et la sensibilité phénotypique des isolats cliniques est similaire à celle de VIH-1 [12] ;
- VIH-2 peut utiliser plusieurs autres corécepteurs que CCR5 et CXCR4. Les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été récemment identifiés au niveau de la boucle V3 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat [13]. L'évaluation de l'activité du maraviroc par test phénotypique a été récemment mise au point et montre qu'il est efficace *in vitro* sur les isolats CCR5, avec des CI50 % similaires à celles rapportées pour VIH-1 [14] ; une étude a cependant rapporté des CI90 % significativement plus élevées que pour le VIH-1. La fréquence des souches CCR5/CXCR4 est en cours d'évaluation chez les patients de la cohorte française ;
- VIH-2 est naturellement résistant à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide.

La prévalence de la résistance primaire aux molécules habituellement actives est inférieure à 5 % d'après les études menées en France, au Portugal, et en Côte-d'Ivoire [15]. La détermination systématique du génotype avant mise au traitement de première ligne n'est donc pas recommandée.

Traitement antiviral

Traitement de première ligne

Réponse au traitement

Les données disponibles chez les patients traités par trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + 1 IP) montrent que, si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moindre que celle observée chez les patients traités pour une infection par le VIH-1. La réponse au traitement incluant des molécules récentes semble être plus favorable d'après les résultats de deux analyses rétrospectives :

celle de la réponse à une combinaison incluant LPV/r chez les patients naïfs de la cohorte française a permis d'observer une augmentation du nombre de CD4/mm³ > 50 et une charge virale indétectable à M6 dans 59 % des cas, prolongée jusqu'à S96 [16]. Une étude rétrospective conduite par le réseau européen ACHieve2, mis en place en 2005, comparant l'efficacité des combinaisons 3 INTI et 2 INTI + 1 IP a montré une meilleure réponse immunovirologique des associations incluant 1 IP, et ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 initial [17]. Les combinaisons 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

Indications

Chez les personnes symptomatiques (stade B ou C de la classification du CDC) : le traitement est toujours indiqué.

Chez les personnes asymptomatiques

L'indication de traitement doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbidité liée à l'infection et d'autre part les contraintes et complications associées au traitement, mais aussi la moindre réponse immunologique attendue, la signification différente des valeurs de charge virale plasmatique, et le nombre plus limité d'options thérapeutiques en cas d'échec.

Le moment optimal de la mise au traitement reste à déterminer.

Par analogie avec les recommandations de début de traitement validées pour VIH-1, le traitement est indiqué chez tous les patients asymptomatiques. Néanmoins, en cas d'infection asymptomatique chez des patients de moins de 40 ans, sans comorbidité, ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm³ et des critères de «Long Term Non Progressors» ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/an) avec une charge virale indétectable, le traitement peut être différé.

Lorsque le diagnostic d'infection à VIH-2 est fait au moment de la primo-infection.

Chez les sujets très immunodéprimés (lymphocytes CD4 < 100/mm³), sans infection opportuniste identifiée, il convient de débiter un traitement antirétroviral rapidement et de dépister une infection opportuniste latente, pour limiter le risque d'IRIS après l'initiation du traitement antirétroviral (ARV).

La prescription de cotrimoxazole est recommandée chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm³, pour la prévention des infections opportunistes.

Chez les sujets immunodéprimés présentant une maladie opportuniste, il est recommandé d'adopter l'attitude recommandée en cas d'infection par le VIH-1.

Choix du traitement initial

Il doit associer, en l'état actuel des connaissances, 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine/abacavir) et un IP/r (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir).

Les inhibiteurs d'intégrase, du fait de leur puissante activité *in vitro* et de l'absence d'efficacité des INNTI, devraient avoir une place de choix dans le traitement initial de l'infection par VIH-2. Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de première ligne par raltégravir-ténofovir/FTC, et un essai multinational est prévu en Afrique de l'Ouest comparant le raltégravir à un IP boosté en association à 2 INTI chez des patients naïfs d'ARV.

En cas d'échec thérapeutique

Résistance sous traitement

La plupart des substitutions en acides aminés associées à la résistance aux INTI des VIH-1 sont aussi impliquées dans la résistance du VIH-2. Cependant, cette résistance emprunte des voies différentes de celles du VIH-1. En effet, la sélection de la mutation Q151M associée à une résistance croisée à tous les INTI, rare dans l'infection VIH-1, a été observée avec une fréquence élevée dans l'infection VIH-2. Associée à la mutation au codon 111 (V111I), cette mutation entraîne un haut niveau de résistance à tous les INTI. En revanche, la mutation au codon 215 (S215A/C/F/L/P/Y) très fréquemment sélectionnée au

cours de l'infection VIH-1, est retrouvée à une fréquence plus faible au cours de l'infection VIH-2. Les mutations aux codons 67 et 70 sont rarement retrouvées.

Des études de sélection *in vitro* ont montré que le polymorphisme naturel du gène de la protéase pouvait accélérer le développement de la résistance aux différents IP avec la sélection des mutations I54M, I82L, I84V, L90M.

Des études phénotypiques *in vitro* ont montré que la résistance au raltegravir semblait emprunter la même voie que celle identifiée chez VIH-1. Les mutations N155H et G140S/Q148R entraînent une résistance identique chez VIH-1 et VIH-2. Inversement, la mutation Y143C n'induit pas de résistance au raltegravir, sauf si la E92Q est présente.

Le choix des molécules de relais est beaucoup plus limité que pour VIH-1 et doit reposer sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique :

- le choix des INTI dépendra de la sélection ou non des mutations Q151M et/ou K65R lors de l'échec. La zidovudine peut être active en présence de la mutation K65R. L'abacavir est probablement une option quand la seule mutation Q151M est détectée, mais son activité est compromise en présence de Q151M et M184V. La question du maintien de FTC/3TC en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour le VIH-1 ;
- en ce qui concerne l'IP/r de relais il n'existe que très peu de données disponibles. Le darunavir et le saquinavir peuvent être actifs après une première ligne incluant le lopinavir, en particulier en présence de la mutation V47A ;
- le raltegravir est une alternative en relais des combinaisons incluant des IP ; plusieurs publications, ne concernant cependant que des cas isolés, ont rapporté une réponse immunovirologique spectaculaire avec une association de raltegravir +1 IP/r + 2 INTI [18,19]. Son choix pour les traitements de relais ultérieurs dépend de l'activité potentielle des INTI, déterminée par les tests génotypiques.

Le dolutégravir, actif *in vitro*, peut aussi être une option : les données recueillies lors de la mise à disposition en ATU sont en cours d'analyse.

– L'antagoniste de CCR5 peut être considéré si le test de tropisme détermine que la souche VIH-2 est R5.

– Le foscarnet pourrait représenter une option thérapeutique de sauvetage :

Quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association INI + IP/r + 2INTI avec foscarnet IV et maraviroc en situation de multiéchec ont été publiés [20].

Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection, et la participation aux études de cohorte et aux réseaux qui les mettront en place est fortement encouragée.

Doubles séropositivités VIH-1/VIH-2

Épidémiologie

Les doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 sont observées principalement en Afrique de l'Ouest et correspondent soit à d'authentiques doubles infections, soit à des réactions sérologiques croisées. La séroprévalence de ces doubles séropositivités parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2010 était de 0,1 % [4], et elles représentent 0,4 % des cas inclus dans la base de données FHDH.

Diagnostic et suivi virologiques

La différenciation entre infection par VIH-1 et par VIH-2 est effectuée par des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques. Les doubles infections ne peuvent être affirmées qu'après la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés.

Histoire naturelle, traitement

La progression de la double infection semble moins rapide que celle de l'infection par VIH-1 seul, d'après plusieurs études [21].

Cependant, la prise en charge des authentiques doubles infections doit prendre en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose :

- un suivi virologique avec surveillance des charges virales tant VIH-1 que VIH-2 (à préciser sur les demandes d'examen);
- le respect des indications respectives d'initiation du traitement antirétroviral;
- le choix de molécules actives sur les deux virus.

L'objectif est d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus. En l'absence de ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque d'être méconnue et de ne pas être contrôlée par des traitements non optimaux pour VIH-2, source possible de sélection de mutations de résistance particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques [22, 23].

Infections par les VIH-1 de groupes non-M (groupes O, N et P)

Épidémiologie

Les groupes N et P sont extrêmement rares (respectivement 14 et 2 cas confirmés), et ont tous été identifiés, sauf un [24], chez des patients d'origine camerounaise.

Pour ce qui est du groupe O, 136 cas ont été identifiés en France dans le cadre du réseau de surveillance dédié (RES-O) et 35 cas parmi les infections à VIH découvertes et notifiées depuis 2003 (soit une prévalence de 0,1 % parmi les PVVIH en France) [25]. Ces infections sont très liées au Cameroun, zone d'endémie où elles représentent environ 1 % de toutes les infections VIH [26]. Quelques descriptions anecdotiques de co-infection, surinfection et forme recombinante ont par ailleurs été rapportées en France [3].

Diagnostic et suivi virologiques

Les virus des groupes N et P ne semblent pas poser de problème diagnostique sérologique [3, 25].

L'amélioration des trousse de dépistage a réduit le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 groupe O; mais quelques échecs ont toutefois été rapportés ces dernières années, surtout avec des tests rapides ou des tests n'incluant pas d'antigène spécifique du groupe O [27, 28, 29].

Il faut donc rester vigilant face à une situation clinique évocatrice d'infection et un résultat de sérologie VIH négatif, en particulier lors de l'utilisation de TROD ou lors du diagnostic de primo-infection [30]. Le diagnostic différentiel des infections par VIH-1 non-groupe M se fait par sérotypage dans des laboratoires spécialisés. Il est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémies (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires, ainsi que dans les situations de charge virale indétectable en l'absence de traitement, particulièrement si le nombre de lymphocytes CD4 est bas. Une confirmation par technique de biologie moléculaire est nécessaire pour connaître la nature du variant. L'identification des variants du groupe O est effectuée systématiquement dans le cadre de la surveillance virologique liée à la notification obligatoire. Les biologistes sont donc fortement encouragés à y participer, car les patients peuvent bénéficier du retour d'information en quelques semaines.

La mesure de la charge virale ARN plasmatique des VIH-1 non-M est désormais possible avec les tests Abbott real-time PCR et Roche Cobas Taqman v2 uniquement [24, 27, 31]. Leur fiabilité est satisfaisante, même si des discordances existent [24, 32]. Concernant les VIH-1 du groupe O, il est préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique [33]. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de mesure non spécifique de la charge virale VIH-1 rend paradoxalement le diagnostic d'infection par ces variants plus difficile. Seule une absence d'amplification lors de la détermination du génotype de résistance permet désormais de suspecter une infection par ces virus, du fait de la spécificité « groupe M » des techniques actuellement disponibles.

Traitement

En pratique, malgré le peu de données disponibles, les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour l'infection par les VIH-1 de groupe M.

Concernant le choix des antirétroviraux,

En cas d'infection par un VIH-1 du groupe O :

- ces virus doivent être considérés comme naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence (environ 60 %) de la mutation Y181C [34]. Concernant l'etravirine, la présence naturelle de plusieurs mutations associées à la résistance chez quelques isolats oblige à la réalisation d'un génotype avant son instauration, bien que son utilisation puisse être envisagée pour la majorité de ces virus. Des études phénotypiques et cliniques complémentaires seront nécessaires pour valider complètement son utilisation ;
- le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans qu'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. Les données rapportées plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP [33] ;
- l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase a montré la présence naturelle de la mutation E157Q chez une minorité de virus (3 %), et quelques mutations naturelles associées à une résistance *in vitro* [34]. L'impact de ce polymorphisme naturel doit être évalué par des tests phénotypiques, mais quelques données cliniques permettent de conclure à l'efficacité du raltegravir lors de traitements de sauvetage [35] ;
- il n'existe pas encore de données sur la sensibilité des VIH-1 du groupe O aux antagonistes de CCR5 ;
- ils sont phénotypiquement sensibles à l'enfuvirtide, malgré la présence naturelle systématique de la mutation N42D [36]. Quelques patients ont été traités par enfuvirtide associé à des IP actives, avec efficacité.

Étant donné les particularités de ces variants et les informations limitées sur la sélection de mutations de résistance, un séquençage systématique avant la mise sous traitement est indispensable pour disposer de références préthérapeutiques.

Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique. Il persiste une incertitude sur la valeur prédictive des algorithmes définis pour le groupe M [33]. Il est donc recommandé d'effectuer une recherche des mutations en cas de non-réponse au traitement. Cela ne peut être réalisé que par des techniques spécifiques, mises en œuvre en laboratoire spécialisé.

En cas d'infection par un VIH-1 groupe N ou P :

Du fait de des liens génétiques entre le groupe P et O, il convient de le considérer comme naturellement résistant aux INNTI.

Des données anecdotiques sur deux cas suivis (1 groupe N et 1 groupe P) montrent une bonne réponse virologique aux traitements instaurés [24].

Infections par VIH-1 de groupe M de sous-types non-B (hors résistance, traitée dans le chapitre « Résistance »)

Épidémiologie

En termes de prévalence mondiale, le sous-type C est le plus représenté (48 % des infections VIH en 2004-2007). Viennent ensuite les sous-types A et B (12 % et 11 %, respectivement), les CRF 02_AG (8 %) et 01_AE (5 %), le sous-type G (5 %) et le sous-type D (2 %). Les autres sous-types représentent moins de 1 % des infections. Les autres CRFs représentent 4 %, ce qui porte le total de tous les CRFs à 16 % et à 20 % si l'on ajoute les formes recombinantes uniques (URF) [37]

En France, la proportion de sous-types non-B est de 39 % parmi les nouveaux cas d'infection notifiés (InVS) [4] ; elle est beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (3/4 *versus* 1/4), et chez les femmes – qu'elles soient nées en France ou à l'étranger – que chez les hommes hétérosexuels, et atteint 20 % chez les homosexuels masculins. Ces études montrent que la moitié des virus non-B isolés en France est la forme recombinante CRF02-AG mais qu'il existe une grande diversité génétique [38].

Des études complémentaires, continues ou ponctuelles répétées, indiquent une augmentation de la fréquence de ces sous-types : elle atteint ainsi 33 % chez les patients de la cohorte ANRS PRIMO inclus lors de la primo-infection ou d'une séroconversion très récente [39], avec une relation entre le sous-type viral et la prévalence de la résistance transmise (15,3 % chez les patients infectés par des virus de sous-type B *versus* 6,4 % chez les patients infectés par des virus de sous-types non-B), et 43 % parmi les patients naïfs de traitement ARV et chroniquement infectés de l'étude Odyssee 2010/2011 [40].

La distribution des sous-types varie, comme parmi les nouveaux cas, en fonction du sexe, du groupe d'exposition et de l'origine des patients : 25,9 % des hommes nés en France et 23,6 % des HSH nés en France sont infectés par un virus non-B.

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par VIH-1 groupe M sous-types non-B hors primo-infection ne pose pas de problème avec les tests VIH Ag-Ac de 4^e génération enregistrés en France.

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 de sous-type B et de sous-types non-B, mais ne permet pas d'identifier spécifiquement chaque sous-type non-B. Cette technique est essentiellement réservée à la surveillance épidémiologique. L'identification du sous-type des variants non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral.

La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Des cas de discordance entre charge virale et situation clinique et/ou immunologique ont été décrits (par exemple charge virale basse ou indétectable en l'absence de traitement, associée à un taux de CD4 bas). Il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1. De même, des différences de charge virale supérieures à 0,5 log₁₀ sont régulièrement observées entre deux techniques pour un même échantillon. Il convient donc d'utiliser la même technique pour le suivi de la charge virale chez un patient.

Histoire naturelle

L'évolution de la maladie en l'absence de traitement antirétroviral ne semble pas radicalement différente en fonction du sous-type viral. Cependant, une évolution plus rapide (progression clinique, décès, diminution du nombre de lymphocytes CD4) chez les patients infectés par le sous-type D ou des virus recombinants incluant ce sous-type D a été rapportée dans des études menées en Afrique de l'Est, mais aussi plus récemment au Royaume-Uni [41]. Cette évolution plus défavorable est peut-être en lien avec l'utilisation plus fréquente du corécepteur CXCR4 ou une diversité nucléotidique plus divergente que d'autres sous-types. Le sous-type D est très peu prévalent en France mais est cependant retrouvé chez des patients de nationalité française, notamment homosexuels masculins [42].

Traitement

La réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV selon les sous-types viraux a été évaluée dans plusieurs études notamment au stade de l'infection chronique [43,44]. Une étude française récente portant sur 488 patients initiant un traitement dans le mois suivant leur primo-infection a identifié une réponse virologique et immunologique similaire à M12 et M24 que les patients soient infectés par un virus de sous-type B, CRF02_AG ou par un autre virus non-B [39]. Des études récentes ont été conduites en Suisse [45], au Royaume Uni [46] et dans la cohorte européenne Cascade [47]. La plupart de ces études sont concordantes et ne montrent pas de différence de réponse virologique ou immunologique entre des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B et les sous types non-B étudiés (A, C, D, CRF01_AE, CRF02_AG). Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux et les tests de résistance sont abordés dans le chapitre « Résistance aux antirétroviraux ».

Points forts

Les infections par VIH-2

- Représentent 2 % des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2010 ; la grande majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest.
- Ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par VIH-1.
- Sont moins fréquemment transmises par voie sexuelle ou maternelle mais justifient les mêmes stratégies de prévention que les infections par VIH-1.
- Doivent être suivies par des techniques spécifiques de mesure de charge virale VIH-2 disponibles dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS CO5 VIH-2.
- Doivent être traitées en première ligne par une combinaison de 2 INTI et un IP/r, lopinavir ou darunavir. La sensibilité à l'amprenavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble moindre. Les trithérapies d'INTI ne sont plus recommandées.
- Ne peuvent être traitées par INNTI ou par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle.
- Sont sensibles aux inhibiteurs d'intégrase; leur place dans le traitement de première ligne est à considérer, mais les données actuelles sont insuffisantes et des protocoles en cours devraient apporter une réponse.
- Sont sensibles aux anti-CCR5 en cas de tropisme viral R5 documenté.
- Ont une réponse CD4 à un traitement efficace moins importante que celle observée dans les infections par VIH-1.
- Doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour VIH-1.

Les doubles infections VIH-1/VIH-2

- Représentent moins de 0,2 % des infections VIH.
- Sont diagnostiquées par la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés, et nécessitent un suivi par mesure de la charge virale VIH-1 et de la charge virale VIH-2.
- Doivent être traitées en fonction des indications respectives des deux infections et avec des médicaments actifs sur les deux virus.

Les infections par VIH-1 de groupes non-M

- Sont rapportées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun et des pays limitrophes.
- Peuvent être diagnostiquées par sérotypage à l'occasion de la déclaration obligatoire par le CNR ou par un laboratoire spécialisé. Une absence d'amplification lors d'un génotype de résistance avant la mise sous traitement doit faire suspecter un variant non-M.
- Nécessitent un contact avec un laboratoire spécialisé car ne peuvent être suivies sur le plan virologique que par certains tests commerciaux de charge virale VIH-1, dont les résultats doivent être confirmés par des tests adaptés pour les variants du groupe O.
- Relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par VIH-1 du groupe M.
- Nécessitent un séquençage systématique par un laboratoire spécialisé avant la mise sous traitement pour disposer de références préthérapeutiques.
- Les infections VIH-1 du groupe O ne peuvent être traitées par INNTI sans les résultats de test génotypique en raison de la prévalence (60 %) de la résistance naturelle. Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 ne permettent pas de présumer de leur efficacité.

Les infections par VIH-1 du groupe M de sous-types non-B

- La proportion de PVVIH infectés par des VIH-1 de sous-type non-B augmente au cours du temps (39 % des nouvelles infections notifiées en 2009-2010).
- Le sous-type viral doit être déterminé au moment du diagnostic de l'infection.
- Les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour les infections par le VIH-1 de sous-type B.
- La réponse virologique-immunologique au traitement semble identique à celle des patients infectés par des virus de sous-type B.
- La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Le suivi doit être effectué en utilisant la même technique. En cas de discordance entre le résultat et la situation clinique ou immunologique, il est recommandé de contrôler ce résultat par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

Le groupe d'experts recommande :*En ce qui concerne les infections par le VIH-2*

- d'initier le traitement, chez tous les patients symptomatiques et chez les patients asymptomatiques ayant moins de 500 lymphocytes CD4 (AII);
- le traitement peut être différé chez les patients < 40 ans, asymptomatiques, sans comorbidité, s'ils ont plus de 500 lymphocytes CD4 ET les critères d'asymptomatiques à long terme (long Term Non Progressors) OU un nombre de CD4 stable avec une charge virale VIH-2 indétectable (BII);
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (cf. chapitre « Procréation ») (AIII);
- de contrôler la charge virale plasmatique et le nombre de CD4 tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités (AIII);
- de choisir comme traitement de première ligne une combinaison de 2 INTI et un des IP/r les plus efficaces (lopinavir/r ou darunavir/r) (AII);
- de ne pas prescrire d'INNTI ni d'enfuvirtide (AII);
- d'appliquer la stratégie de gestion des échecs thérapeutiques validée pour le VIH-1 : vérifier l'observance, les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux, et réaliser un génotype (transcriptase inverse, protéase, intégrase voire tropisme) pour le choix des molécules du traitement de relais;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale pour améliorer les connaissances (AIII).

En ce qui concerne les infections par les VIH-1 de groupes non-M

- de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique (nombre de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), d'autant que le patient ou son partenaire sont originaires du Cameroun (AIIa);
- d'inclure les patients dans la cohorte nationale RES-0;
- de ne pas prescrire d'INNTI, d'enfuvirtide et d'anti-CCR5 (AII).

En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B

- d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection à VIH-1 (AIII);
- d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement ARV recommandés pour le sous-type B (AI).

RÉFÉRENCES

1. Plantier JC, Leoz M, Dickerson J et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med* 2009 ; 15 : 871-72.
2. Peeters M, Chaix ML. Origine et diversité du virus de l'immunodéficience humaine. D'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie* 2013 ; 26 : 448-61.
3. Mourez T, Simon F, Plantier JC. Non-M variants of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26 : 448-61.
4. Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2011 ; 43-44 : 446-54.
5. 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 : 4234-36.
6. Thiébaud R, Matheron S, Taieb A et al. Long-term non progressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011 ; 25 : 865-7.
7. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008 ; 22 : 457-68.
8. 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.
9. Burgard M, Jasseron C, Matheron S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 833-43.
10. 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 : 709-13.
11. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 1545-48.
12. Charpentier C, Larrouy L, Collin G et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In-vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS* 2010 ; 24 : 2753-5.
13. Visseaux B, Hurtado-Nedelec M, Charpentier C et al. Molecular determinants of HIV-2 R5-X4 tropism in the V3 loop: development of a new genotypic tool. ANRS CO 05 HIV-2 Cohort. *J Infect Dis* 2012 ; 205 : 111-20.
14. Visseaux B, Charpentier C, Hurtado-Nedelec M et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 137-9.
15. Charpentier C, Visseaux B, Bénard A. The ANRS CO5 HIV-2 Cohort. Transmitted drug resistance in french HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013 Apr 16 [Epub ahead of print]
16. Bénard A, Damond F, Campa P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS* 2009 ; 1 ; 23 : 1171-3.
17. Benard A, Van Sighem A, Taieb A et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients : The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1257-66.
18. Damond F, Lariven S, Roquebert B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 665-6.
19. Garrett N, Xu L, Smit E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS* 2008 ; 22 : 1091-2.
20. Stegmann S, Manea ME, Charpentier C et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 79-81.
21. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A et al. Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 224-32.
22. Landman R, Damond F, Gerbe J et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2- dually seropositive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 426-8.
23. Sarfo FS, Bibby DF, Schwab U et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans : a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 667-9.
24. Delaugerre C, De Oliveira F, Lascoux-Combe C et al. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *Lancet* 2011 ; 378 : 1457-8.
25. Lucas E, Cazein F, Brunet S et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; 46-47 ; 533-7.
26. Vessière A, Rousset D, Kfutwah A et al. Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroun. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 53 : 107-10.

27. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009 ; 15(8) : 871-2.
28. Gautheret-Dejean A, Mesmin-Poho S, Birguel J et al. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1936-7.
29. Aghokeng AF, Mpouidi-Ngole E, Dimodi H et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS One* 2009 ; 4(11) : e7702.
30. Ly TD, Plantier JC, Leballais L et al. The variable sensitivity of HIV Ag/Ab combination assays in the detection of p24Ag according to genotype could compromise the diagnosis of early HIV infection. *J Clin Virol* 2012 ; 55(2) : 121-7.
31. Sire JM, Vray M, Merzouk M et al. Comparative RNA quantification of HIV-1 group M and non-M with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 and Abbott Real-Time HIV-1 PCR assays. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(3) : 239-43.
32. Gueudin M, Leoz M, Lemée V et al. A new real-time quantitative PCR for diagnosis and monitoring of HIV-1 group O infection. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50(3) : 831-6.
33. Depatureaux A, Charpentier C, Leoz M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45.
34. Léoz M, Depatureaux A, Vessière A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS* 2008 ; 22 : 1239-43.
35. Depatureaux A, Léoz M, Le Moal G et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61(1) : e1-3.
36. Depatureaux A, Charpentier C, Collin G et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibility of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54(9) : 4016-9.
37. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011 ; 25(5) : 679-89.
38. Brand D, Cazein F, Lot F et al. Continuous spread of HIV-1 subtypes D and CRF01_AE in France from 2003 to 2009. *J Clin Microbiol* 2012 ; 50(7) : 2484-8.
39. Chaix ML, Seng R, Frange P et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(6) : 880-7.
40. Descamps D, Assoumou L, Chaix ML et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade : 2001– 2011. *J Antimicrob Chemother* 2013 (in press).
41. Easterbrook PJ, Smith M, Mullen J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 13(1) : 4.
42. Vabret N, Bailly-Bechet M, Najburg V et al. The biased nucleotide composition of HIV-1 triggers type I interferon response and correlates with subtype D increased pathogenicity. *PLoS One* 2012 ; 7(4) : e33502.
43. Bocket L, Chéret A, Deuffic-Burban S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther* 2005 ; 10 : 247-54.
44. Bouchaud O, Le Moing V, Simon F. Similar short-term efficacy of antiretroviral therapy in patients infected with HIV B and non-B subtype strains in France. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : e67-9.
45. Scherrer AU, Ledergerber B, Von Wyl V. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(11) : 1143-52.
46. Dolling DI, Dunn DT, Geretti AM et al. HIV-1 subtype and virological response to antiretroviral therapy: a confirmatory analysis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(1) : 162-3.
47. Whittkop L. Effect of HIV-1 Subtypes on Virological and Immunological Response to Initial cART : A European Multicohort Study. 20th CROI 2013, Atlanta. Abstract 572.

14

Prise en charge des accidents d'exposition au sang et sexuelle chez l'adulte et l'enfant

Introduction

On entend par AES :

- les accidents d'exposition au sang, à un liquide biologique (LCR, sécrétions inflammatoires...) ou contaminé par du sang, survenant le plus souvent chez un professionnel de santé ;
- les accidents d'exposition sexuelle ;
- les accidents d'exposition survenant chez les usagers de drogues, par partage de matériel d'injection.

Ces accidents exposent à un risque de transmission du VIH, mais aussi à des virus des hépatites B et C, et à d'autres infections sexuellement transmissibles (syphilis, infections à gonocoque, *chlamydia trachomatis*).

Leur prise en charge et l'accès au traitement postexposition (TPE) restent à ce jour exclusivement hospitaliers, impliquant les services spécialisés pour le VIH, les services de Médecine du travail et les Urgences. Afin d'améliorer l'efficacité du dispositif et d'élargir l'offre de prise en charge, l'implication de structures extra-hospitalières doit être envisagée.

Il est à noter que l'efficacité du traitement antirétroviral (ARV) dans la diminution du risque de transmission du VIH modifie dorénavant certaines indications de TPE lorsque la personne source a une charge virale indétectable. Le nombre de traitements ARV prescrits devrait être réduit dans le futur en ciblant mieux les indications.

Épidémiologie

Accidents exposant au sang chez les professionnels de santé

La surveillance Raisin/Geres¹ des AES chez le personnel de santé des établissements de santé a permis d'objectiver une diminution du nombre d'AES, de 41 429 en 2004 à 29 132 en 2010 soit -29 % [1]. En 2010, l'incidence observée était de 6,7 AES pour 100 lits. Les efforts de prévention doivent néanmoins se poursuivre, par l'application des précautions «standard» qui auraient évité 43 % des AES en 2010.

Il existe une sous-déclaration des AES par les professionnels de santé, en particulier ceux exerçant en ville. L'enquête CABIPIC, effectuée en 2010 auprès de 147 médecins libéraux (69 généralistes et 78 spécialistes) exerçant dans le nord de Paris, a montré que 33 % avaient déjà été victimes d'un AES, et 8 % d'au moins un AES au cours de l'année écoulée [2]. Seuls 24 % des médecins victimes d'un AES avaient déclaré un accident du travail. Par ailleurs, 86 % des médecins déclaraient être immunisés contre l'hépatite B.

La surveillance nationale des contaminations professionnelles chez les personnels de santé, coordonnée par l'InVS, atteste d'un risque très faible de transmission virale après AES [3]. Depuis 2005, il n'a pas été déclaré de séroconversion professionnelle pour le VIH

1. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales / Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux.

chez un professionnel de santé, alors que 14 cas avaient été documentés depuis le début de l'épidémie. Le nombre annuel de contaminations par le VHC est limité (entre 0 et 5 chaque année pour un total de 65 cas), le dernier cas de transmission professionnelle remontant à 2008. Aucune contamination par le VHB n'a été déclarée, en lien avec la vaccination obligatoire instaurée en 1991 pour les soignants.

Recours AES dans les centres spécialisés et prescription du TPE

Les données dont nous disposons en France dans ce domaine sont rares et ne concernent que des situations locales.

Une étude rétrospective effectuée dans le Service des maladies infectieuses du CHU de Nancy a répertorié un total de 2 659 personnes ayant consulté pour un AES de 2000 à 2010 [4]. Parmi elles, 1 531 étaient des professionnels de santé (58 %), dont 243 ont bénéficié d'un TPE instauré après un délai moyen de 12 heures ; sa fréquence de prescription a beaucoup diminué dans le temps, passant de 55 % en 2000 à 6 % en 2010. Dans cette même étude, 886 (33 %) personnes ont consulté après un risque sexuel. Un TPE a été prescrit à 714 de ces personnes, avec un délai de mise en route plus long qu'après une exposition au sang (35 heures en moyenne). Le taux de prescription du TPE était resté stable dans le temps : 71 % en 2000 et 78 % en 2010. Dans l'expérience toulousaine, sur un total de 693 personnes vues pour AES de 2000 à 2002, le taux de prescription du TPE était de 61,2 %, dont 47 % après une exposition professionnelle et 68 % après un risque sexuel [5]. Le délai médian de consultation était de quatre heures après un AES professionnel, et de 24 heures après un AES sexuel. Pour les expositions sexuelles, quelques indicateurs plus récents ont pu être analysés à partir des données issues de Nadis en 2012. Un traitement postexposition a été prescrit à 76 % des femmes, 71 % des hommes hétérosexuels et 72 % des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Enfin le travail effectué à Nancy confirme le très faible nombre de consultations d'usagers de drogues après un partage de matériel (0,2 %).

Recours AES dans un service d'urgence

Les données du Service d'accueil des urgences (SAU) de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) mettent en évidence une augmentation du nombre de consultations pour AES entre 2003 et 2012 : 203 vs 615 (+303 %), dont une augmentation des consultations des personnels de santé d'établissements proches de l'hôpital qui traduit une meilleure connaissance du dispositif. Une réduction significative du délai d'attente du médecin et du délai de prise de la première dose d'antirétroviraux pour les patients traités a été constatée. Parmi les AES sexuels, la part des rapports hétérosexuels semble augmenter, ils représentent actuellement un peu moins de deux tiers des consultations. Le taux de prescription du TPE est stable dans le temps, avec deux fois plus de prescriptions pour les rapports sexuels que pour les expositions professionnelles, et ce tout particulièrement pour les rapports homosexuels.

Risque de transmission du VIH, du VHC et du VHB

Le risque de transmission du VIH lors d'une blessure par matériel souillé dans le cadre de soins a été estimé à 0,32 % (0,18-0,45) en l'absence de traitement ARV chez la personne source, alors qu'il est estimé à 1,8 % (0-7) pour le VHC et jusqu'à 30 % pour l'hépatite B [6]. Les facteurs qui augmentent ce risque sont la profondeur de la blessure, le calibre de l'aiguille, la présence de sang frais dans l'aiguille. À l'inverse, le port de gants et une charge virale indétectable chez le patient source diminuent le risque de transmission. Enfin, il faut garder à l'esprit que la transmission du VIH d'un soignant au soigné est toujours possible.

Le risque de transmission sexuelle du VIH varie selon les pratiques. Les rapports sexuels peuvent être classés par niveau de risque décroissant : acte anal réceptif avec éjaculation, vaginal réceptif avec éjaculation, anal insertif, vaginal insertif, fellation réceptive, pratique de fellation. Le risque de contamination par le VIH est estimé 40 fois plus élevé pour un

rapport anal réceptif que pour une fellation réceptive en présence de sperme. Une charge virale élevée, en particulier lors de la primo-infection, augmente le risque de transmission, de même que la présence de sang du sujet source lors du rapport sexuel et la présence de lésions génitales ulcérées.

Plusieurs études ont démontré la diminution du risque de transmission du VIH à l'homme circoncis [7]. De plus, le rôle du traitement ARV, et en particulier d'une charge virale plasmatique régulièrement indétectable, a été clairement associé à une diminution du risque de transmission lors de rapports hétérosexuels par des études récentes [8-10]. Le risque de transmission sexuelle du VIH dans ce contexte est de 0 pour 100 personnes-années [IC à 95 %, 0-0,05 %] si l'on prend en compte les études dans lesquelles la suppression virologique du partenaire infecté est confirmée [11]. Une réduction du risque de transmission du VIH est également anticipée, bien que non documentée actuellement, chez les HSH lorsque la charge virale plasmatique est indétectable. Il est néanmoins possible que le niveau de risque persistant soit plus élevé chez les HSH que celui rapporté dans les populations hétérosexuelles.

Le risque de transmission sexuelle du VHC est rare au sein des couples hétérosexuels stables [12], mais ce mode de transmission a émergé depuis les années 2000 parmi les HSH infectés par le VIH qui décrivent des pratiques sexuelles variées et non protégées avec des partenaires multiples, souvent associées à une polyconsommation de produits psychoactifs [13]. Le risque de transmission sexuelle du VHB est beaucoup plus élevé, il est estimé entre 30 à 40 %.

Le risque de transmission du VIH lié au partage de matériel d'injection chez les utilisateurs de drogues a été estimé à 0,67 % [14] en cas de partage de seringue et/ou d'aiguille. Le risque lié au partage d'autres matériels est plus faible (bien que mal évalué) et concerne essentiellement la transmission du VHC et du VHB. Le risque est modifié par la charge virale du partenaire de partage.

Circuit de prise en charge

Circuit hospitalier

Le dispositif de prise en charge des AES a reposé, dès sa mise en place, sur les SAU pour la prise en charge initiale et l'orientation vers des services de spécialité ou la médecine du travail si nécessaire pour la réévaluation de la prescription initiale et le suivi ultérieur.

La qualité de la prise en charge initiale nécessite la rédaction de procédures d'orientation dès l'accueil, la formation des équipes soignantes, le respect des conditions de confidentialité et le développement de liens de travail avec la pharmacie hospitalière, la médecine du travail et les services référents pour VIH assurant le suivi. L'évaluation du dispositif initial impose également de vérifier la qualité des prescriptions initiales (respect des recommandations, respect des contre-indications des traitements antirétroviraux et adaptation du traitement au profil de résistance de la personne source) et de garantir l'accès à l'ensemble des antirétroviraux et non seulement à une trousse unique de médicaments. Sans aucun doute, la mise à disposition de TROD (test rapide d'orientation diagnostique) auprès de l'urgentiste doit lui permettre de faire une meilleure évaluation du risque lorsque la personne source est présente. L'évaluation du dispositif implique également de préciser le pourcentage de patients revus en consultation posturgence de suivi spécialisé, ainsi que le pourcentage de suivis sérologiques réalisés complètement. Le suivi de ces indicateurs de qualité et l'évaluation des procédures mises en place (conseils d'orientation formalisés, plages de consultation sans rendez-vous pour le suivi...) sont indispensables.

Circuit extra-hospitalier

La possibilité d'impliquer des structures extra-hospitalières pour l'initiation du traitement et le suivi doit être envisagée. L'élargissement du dispositif pourrait concerner les CDAG, les CIDDIST et des cabinets de médecine générale très impliqués dans la prise en charge de patients infectés par le VIH. L'évolution probable dans les années à venir des CDAG et CIDDIST vers des «centres de santé sexuelle», ainsi que la création de tels centres par des

structures associatives, devront intégrer d'emblée une réflexion sur la prise en charge des personnes exposées aux AES et les circuits de médicaments et de soins adaptés pour y répondre.

Le rôle du médecin généraliste dans le suivi de la tolérance du TPE et des sérologies post-exposition pourrait être renforcé.

L'accès au TROD VIH devrait être possible dans toutes les structures de dépistage, y compris non hospitalières, qui pourraient accueillir des personnes consultant pour un AES. Il faut cependant garder en tête que la sensibilité de ces tests pour le diagnostic de primo-infection n'atteint pas celle des tests classiques. Il conviendra donc de les utiliser avec prudence si le contexte épidémiologique fait craindre une possible primo-infection chez la personne exposée.

Traitements postexposition au VIH

Information de la personne exposée

Les personnes exposées doivent être informées des risques liés au VIH et aux autres agents infectieux, des modalités du TPE, de ses effets indésirables et des interactions possibles avec d'autres médicaments, au mieux à l'aide de brochures. Il faut avertir la personne exposée que le TPE, même administré dans les suites immédiates d'un AES, est susceptible de réduire le risque d'infection VIH sans toutefois totalement le supprimer (des échecs ont été rapportés). Il convient aussi d'expliquer et de recommander l'utilisation de préservatifs et d'indiquer aux personnes ayant présenté un AES qu'elles doivent s'exclure du don du sang, ce jusqu'à la connaissance définitive du statut sérologique.

Évaluation du risque de transmission du VIH

Dans tous les cas, le délai entre l'exposition et la prise en charge devra être le plus court possible : il sera pris en compte dans l'accueil de la personne exposée (cf. tableaux 1, 2 et 3).

Accidents d'exposition au sang (tableau 1)

Pour le personnel de santé, il convient de déterminer le niveau de risque en notant la profondeur de la blessure et le type de matériel en cause. Le risque est important en cas d'accident avec une aiguille de prélèvement veineux ou artériel contenant du sang. Le risque est intermédiaire s'il implique une aiguille utilisée pour une injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou une aiguille pleine (par exemple une aiguille à suture). Il est encore plus faible en cas de projection cutanéomuqueuse. Le risque est minimisé en cas de piqûre au travers de gants.

Accidents d'exposition sexuelle (tableau 2)

Il existe un gradient dans le risque de transmission du VIH en fonction de la pratique sexuelle, allant d'un risque faible en cas de fellation à un risque maximum en cas de rapport anal réceptif. L'éjaculation du partenaire infecté représente un facteur de risque supplémentaire de contamination, mais d'autres facteurs sont à prendre en compte (rapport sexuel violent notamment lors d'une agression sexuelle, ulcération génitale, présence de sang dans le tractus génital après le rapport...).

En ce qui concerne le partage de matériel d'injection (tableau 3)

Il convient de préciser le type de matériel en cause (risque plus élevé en cas de partage de la seringue et/ou de l'aiguille) et l'ordre dans lequel les différents usagers se sont injecté le produit (diminution du risque avec l'augmentation du rang d'injection).

Recherche du statut sérologique de la personne source

Il est essentiel d'essayer d'obtenir des informations concernant le statut sérologique VIH du sujet source et, en cas d'infection, le stade clinique, le nombre de lymphocytes CD4 et surtout le résultat de la dernière charge virale plasmatique VIH, de même que la nature des traitements antirétroviraux antérieurs et en cours, ainsi que leur efficacité virologique.

Si le patient source est connu pour être infecté par le VIH et non traité, le TPE est recommandé, sauf si le risque de transmission est faible.

Si le patient source est infecté par le VIH et s'il est traité avec une charge virale indétectable depuis plusieurs mois, le risque de transmission par voie sanguine et sexuelle est très faible. Cependant, la certitude que la charge virale soit toujours inférieure au seuil de détection le jour de l'accident est une information qui n'est disponible qu'*a posteriori*. Une charge virale est réalisée en urgence au patient source. L'initiation d'un TPE dans l'attente de disposer de cette information est donc légitime.

Si le statut sérologique VIH du sujet source n'est pas connu, il faut, avec son accord (hormis les cas où ce consentement ne peut être exprimé), réaliser une sérologie VIH, si possible avec un test rapide (TROD) pour éventuellement débiter le plus rapidement possible un TPE.

Si le statut sérologique du sujet source ne peut être obtenu et qu'il appartient à un groupe à prévalence élevée pour le VIH, un TPE doit être systématiquement proposé dans les heures qui suivent l'exposition. Sont considérées comme appartenant à un groupe à prévalence élevée les personnes sources ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaires de région à prévalence du VIH >1 %, ou usagers de drogue injectable.

Décision de mise en route d'un TPE

L'indication du TPE est posée en prenant en compte le rapport entre le bénéfice escompté et le risque d'effets indésirables liés au traitement, ainsi que les coûts induits par le TPE (ARV, examens biologiques, temps médical et paramédical). Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH. L'explication du risque à la personne exposée est importante pour que l'observance du traitement pendant la durée requise de quatre semaines soit optimale.

Il convient de savoir écouter avec empathie la demande d'une personne qui exprime le souhait de recevoir un TPE alors que la situation ne semble pas le justifier et d'apporter toute argumentation de nature à apaiser l'inquiétude et à éviter des mises sous traitement injustifiées.

Modalités de prescription du TPE et choix des médicaments

Le TPE est d'autant plus efficace que son délai d'initiation est court. Il faut s'efforcer de raccourcir au maximum ce délai et de débiter le traitement dans les quatre premières heures qui suivent l'exposition. Il peut être initié au plus tard jusqu'à 48 heures après l'exposition.

Ainsi, le TPE doit être accessible dans chaque service d'accueil des urgences et dans les sites hospitaliers en charge des populations exposées, dont en particulier les UCSA. Il est recommandé de disposer dans ces structures de kits de traitement d'urgence si la dispensation des antirétroviraux n'est pas réalisée 24 heures sur 24, en quantité suffisante pour quatre jours de traitement. Chez l'adulte, le TPE comporte une trithérapie (deux INTI et en général un IP/r).

Concernant les INTI, l'association de choix est ténofovir + emtricitabine (TDF/FTC, un comprimé/jour en combinaison fixe) ou ténofovir et lamivudine (un comprimé de chaque/jour). L'utilisation d'abacavir n'est pas recommandée en raison du risque de survenue d'hypersensibilité, le typage HLA B5701 ne pouvant être réalisé en urgence. L'association de zidovudine + lamivudine (un comprimé deux fois par jour) peut être utilisée en particulier en cas d'atteinte rénale préexistante.

Parmi les IP/r, le lopinavir/r à raison de deux comprimés matin et soir associé à TDF/FTC est l'association la plus utilisée, mais les effets indésirables digestifs restent fréquents [15]. L'atazanavir/r, en une prise par jour, associé à deux INTI a aussi été évaluée : sa tolérance est satisfaisante sur le plan digestif, mais altérée par la fréquence des ictères ou subictères chez les personnes exposées (87 % d'hyperbilirubinémie et 66 % d'ictère clinique) [16]. Le darunavir/r n'a pas été évalué dans cette indication, mais son administration en une prise par jour, la mise à disposition d'un seul comprimé de 800 mg et sa meilleure tolérance par rapport au lopinavir/r chez des patients infectés par le VIH démarrant un premier traitement, font qu'il pourrait être un bon candidat pour le TPE. Ainsi, le lopinavir/r, l'atazanavir/r ou le darunavir/r peuvent être proposés en première intention.

D'autres médicaments, en dehors de la classe des IP, peuvent être envisagés en association avec les INTI. Le recours aux INNTI de première génération (névirapine et efavirenz) n'est pas recommandé en raison du risque d'effets indésirables. La rilpivirine, INNTI bien toléré et formulé en combinaison fixe avec le ténofovir et l'emtricitabine, n'a pas été évaluée dans cette indication. Ses caractéristiques pharmacologiques ne sont pas favorables à l'indication préventive en urgence. On ne dispose pas non plus de données concernant l'utilisation de l'étravirine dans cette indication.

Concernant la classe des inhibiteurs de l'intégrase, on dispose des résultats d'une étude évaluant l'utilisation du raltégravir en association avec deux INTI, où le raltégravir s'est avéré bien toléré chez la plupart des sujets [17]. Une autre étude menée en France et non encore publiée confirme que la tolérance de l'association TDF/FTC + raltégravir est significativement supérieure à celle de l'association TDF/FTC + lopinavir/r, avec une réduction du nombre d'arrêts pour intolérance et du nombre de personnes déclarant un effet indésirable durant le traitement. Le coût plus élevé du raltégravir comparé au lopinavir/r ne permet pas de le recommander en première intention dans cette indication ; il convient en revanche de l'envisager en relais rapide d'un IP/r mal toléré si la poursuite du TPE est nécessaire.

L'utilisation d'un agoniste du corécepteur CCR5 n'est pas évaluée dans cette indication et pourrait être prise en défaut en cas de virus exprimant un tropisme X4 [18-20].

Lorsque le sujet source est infecté par le VIH, le choix du TPE se fera au cas par cas. Un recours au médecin référent pour le VIH s'impose : le TPE de la personne exposée sera, dans la mesure du possible, adapté à l'historique des traitements antirétroviraux reçus par le patient source. On s'aidera, si nécessaire, des tests génotypiques de résistance antérieurs. Pour cela, il est recommandé de disposer d'un panel de médicaments antirétroviraux suffisamment large. On peut éventuellement prescrire le traitement du patient source si celui-ci est en succès virologique (sauf abacavir ou névirapine du fait du risque d'effet indésirable). Cette alternative doit tout particulièrement être envisagée en amont de tout accident lors d'un entretien entre un patient (source potentielle de transmission), son médecin et son partenaire séronégatif. Une telle automédication peut être préconisée en urgence, en cas d'exposition à risque et en fonction de la charge virale du partenaire, mais doit être limitée à quelques prises initiales, avant la consultation auprès d'un médecin référent. Dans les situations où la charge virale de la personne source ou du partenaire est détectable, soit sur un prélèvement récent connu, soit sur le prélèvement réalisé au moment de l'accident, un test génotypique de résistance doit être demandé pour adapter rapidement, si nécessaire, le traitement initialement prescrit à la personne exposée.

Le TPE est prescrit soit d'emblée pour une durée de 28 jours (indication clairement établie et patient vu d'emblée dans un centre référent), soit pour une durée initiale de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles la personne exposée est revue par un médecin référent pour le VIH. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique, voire à l'interrompre selon le contexte : résultat négatif de la sérologie VIH ou charge virale indétectable confirmée du patient source, réévaluation du risque, mauvaise tolérance. Si le médecin référent décide de la poursuite du traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours. Un bilan est nécessaire à l'initiation du traitement, comportant la réalisation des sérologies initiales, la NFS, la fonction rénale et le bilan hépatique et un éventuel test de grossesse. Ultérieurement, seront réalisés pendant le traitement une évaluation de la tolérance et un bilan sanguin, recommandés vers J14 et à la fin du traitement à J28.

Rapport coût-efficacité

Le rapport coût-efficacité du traitement postexposition (TPE) a été évalué en France [21] à partir des données recueillies de 1999 à 2003 par l'Institut national de Veille Sanitaire (déclarations des AES pris en charge, avec ou sans prescription de TPE, par des services hospitaliers volontaires). Parmi 12 551 personnes exposées, 8 958 ont été traitées (76 % après exposition sexuelle et 23 % après exposition professionnelle). Globalement, ce programme ne s'est pas avéré coût-efficace (rapport coût-efficacité de 88 692 € par QALY épargné, alors qu'un rapport de moins de 50 000 € est considéré comme coût-efficace). Il y a cependant des différences importantes selon le type d'exposition et le statut sérologique de la source. Le TPE est coût-efficace lorsqu'il est prescrit dans les situations suivantes : homme ou femme ayant un rapport anal réceptif avec un partenaire infecté par le VIH, partage de seringues avec un usager de drogues infecté, piqûre profonde chez un professionnel de santé avec du matériel utilisé chez un patient infecté, ou homme ayant un rapport anal réceptif avec un partenaire de statut VIH inconnu.

Une étude australienne rétrospective plus récente [22] a été menée sur une cohorte de 1 601 personnes éligibles à un TPE entre 1998 et 2004 (93 % d'expositions sexuelles), dont 97 % ont effectivement initié un tel traitement. Elle a conclu que le TPE n'était pas globalement une intervention coût-efficace, mais qu'elle devenait coût-efficace après un rapport anal réceptif non protégé avec un partenaire infecté par le VIH.

Deux études américaines plus anciennes [23-24] avaient également conclu que le TPE était coût-efficace dans des prescriptions ciblées à des expositions à haut risque de transmission du VIH, principalement chez les hommes et femmes ayant des rapports anaux réceptifs.

Si les résultats de ces études sont concordants, il convient de souligner qu'elles sont anciennes, et pourraient être encore moins coût-efficace dans les indications actuelles de traitement antirétroviral. Même si le coût intervient, la décision individuelle de proposer ou non un TPE ne sera pas basée sur cette seule considération.

Autres traitements postexposition

Hépatite B

Les moyens du traitement postexposition

Le risque de transmission du VHB, sanguin ou sexuel, est nettement plus élevé que celui du VIH. Il convient donc de proposer largement une injection d'immunoglobulines spécifiques et/ou une vaccination VHB de la personne exposée non vaccinée et/ou non immunisée :

- la vaccination anti-VHB doit être débutée au mieux dans les 72 heures suivant l'exposition, éventuellement jusqu'à J7 ; elle comporte une première injection IM (dans le deltoïde) d'une dose de 20 µg de vaccin, complétée par deux injections de 20 µg à M1 et M6 ;
- Les immunoglobulines (Ig) spécifiques doivent être administrées dans les 72 heures suivant l'exposition, par voie IM, à la posologie de 500 UI. Leur délivrance est exclusivement hospitalière. La survenue possible de réactions d'hypersensibilité après l'injection, même si elle est rare, nécessite une surveillance après l'injection.

L'association d'immunoglobulines et du vaccin a une efficacité préventive contre le VHB, supérieure à celle du vaccin seul [25].

La plupart des TPE comporte maintenant une association de ténofovir et d'emtricitabine, molécules actives sur le VHB. Même si une diminution des contaminations par le VHB a été observée dans le suivi de patients infectés par le VIH et recevant des ARV incluant des anti-VHB [26], il s'agissait au mieux d'une efficacité préventive partielle ; ce traitement ne saurait représenter une alternative à la vaccination. De plus, lorsque seule la lamivudine est prescrite à activité anti-VHB, la moitié des contaminations qui surviennent le sont par un virus VHB résistant.

Les modalités pratiques (tableau 4)

Dans le cadre d'un accident d'exposition professionnel, il n'y a le plus souvent aucune prophylaxie nécessaire, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés contre le VHB et répondent à la vaccination (il faut disposer d'un dosage des Ac anti-HBs > 10 UI/l au moins une fois dans le suivi). Une sérovaccination doit en revanche être proposée aux non-vaccinés, ou une injection d'Ig aux personnes non répondeuses à la vaccination, lorsque le patient source est porteur du VHB ou de statut inconnu mais appartient à un groupe à prévalence élevée.

Dans le contexte d'une exposition sexuelle, chez une personne non immunisée, une sérovaccination sera proposée si la personne source est porteuse du VHB, ou de statut VHB inconnu mais appartient à un groupe à prévalence élevée. Lorsque le statut VHB est inconnu et que la personne source n'appartient pas à un groupe à prévalence élevée, la vaccination seule sera proposée.

Hépatite C

En cas d'exposition professionnelle au VHC (patient source infecté par le VHC et virémique, ou patient source de sérologie inconnue), un traitement préventif anti-VHC n'est pas recommandé en postexposition, aucune étude n'ayant évalué son efficacité.

Contraception

Il est important d'aborder la contraception chez toute femme se présentant pour un AES, qu'il soit d'origine professionnelle ou, *a fortiori*, d'origine sexuelle. La contraception est d'autant plus importante si la femme a un risque d'infection et une indication à l'instauration d'un TPE. En effet, il paraît indispensable d'éviter tout risque de grossesse dans un contexte de risque d'infection par le VIH et de toxicité potentielle du TPE lors de la fécondation. Il est impératif de vérifier les interactions possibles avec les ARV envisagés en TPE car il existe souvent un risque de moindre efficacité de la contraception hormonale (cf. annexe pharmacologique). La contraception mécanique (préservatif) reste la plus sûre dans ce contexte, et est donc recommandée.

En cas d'exposition sexuelle survenant chez une femme n'ayant pas de moyen efficace de contraception, il faut proposer une contraception d'urgence, dans les 72 heures au plus tard, basé sur le levonorgestrel. L'effet inducteur des IP/r ne s'exerçant qu'au bout de quelques jours de traitement, il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du progestatif.

Autres IST

Dans un contexte d'exposition sexuelle, d'autres IST peuvent être transmises (syphilis, infection à gonocoque, chlamydia trachomatis...). Néanmoins, l'efficacité et l'innocuité d'une antibiothérapie prophylactique, par azithromycine notamment, n'ont pas été suffisamment établies et l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée [27-28].

Suivi sérologique après un AES

Indépendamment du suivi de la tolérance du traitement déjà évoqué et réalisé par le médecin référent, 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 (cf. tableau 5).

Signalons que les professionnels non salariés doivent, pour que le risque accident du travail soit couvert, souscrire une «assurance accident du travail et maladie professionnelle» facultative, auprès de leur organisme d'assurance-maladie, ou d'une société d'assurance privée. En cas d'AES, il faut sur le plan administratif envoyer une déclaration d'accident du travail (cerfa 14463*01), accompagnée du certificat médical initial comportant la mention de l'effraction cutanée avec contact sanguin, au service UGRP (unité de gestion des risques professionnels) de sa CPAM, et déclarer cet accident auprès de sa caisse d'assurance-

maladie ou de son assurance, qui fera parvenir par retour le document pour la prise en charge des soins.

En ce qui concerne le VIH

Dans tous les cas, une sérologie VIH est réalisée dans les premiers jours chez la personne exposée (réglementairement dans les sept jours suivant l'exposition).

Si la personne source est séronégative pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance ultérieure, sauf s'il existe un risque de primo-infection en cours chez la personne source (appartenance à un groupe à risque élevé pour le VIH).

Si la personne source est infectée par le VIH ou de statut inconnu, le suivi comportera une sérologie à six semaines en l'absence de TPE. En cas de prescription d'un TPE, le suivi comprendra une sérologie à 2 mois (soit 1 mois après l'arrêt du TPE) et à 4 mois. Lorsque l'exposition survient chez un soignant, un contrôle sérologique tardif reste indiqué à M3 (absence de TPE) ou M4 (prescription de TPE) du fait de la réglementation (arrêté du 1^{er} août 2007) ; ces délais de surveillance pourraient être raccourcis si l'on tient compte de la sensibilité des tests actuels.

En ce qui concerne le VHC

En cas d'exposition au sang, un suivi sérologique sera effectué si le patient source est virémique pour le VHC (PCR positive) ou de statut sérologique inconnu, avec comme objectif de dépister rapidement une hépatite aiguë, laquelle serait une indication à un traitement anti-VHC :

- lorsque le patient source est de statut VHC inconnu, le suivi sera simplifié et basé sur la sérologie VHC associée à l'ALAT et couplé au suivi pour le VIH (J0, S4 ou S6, puis M3 ou M4) ;
- lorsque le patient source est virémique pour le VHC, le suivi comporte, en plus de celui indiqué précédemment, une PCR-VHC qui pourra être réalisée à 6 semaines en l'absence de prescription d'un TPE anti-VIH (à faire concorder avec la réalisation de la sérologie VIH de contrôle) ou à 1 mois en cas de prescription d'un TPE.

En cas d'exposition sexuelle avec un partenaire virémique pour le VHC ou de statut inconnu, un suivi VHC n'est pas recommandé sauf en cas de contact traumatique et/ou sanglant, et notamment de rapport anal réceptif. Il sera alors comparable à celui indiqué pour les expositions au sang.

En ce qui concerne le VHB

Il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire après une exposition au sang, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination. Lorsque le taux des anticorps anti-HBs est inconnu chez le soignant au moment de l'AES, il faut rechercher à J0 les anticorps anti-HBc et anti-HBs, l'Ag HBs (recommandation de l'HAS) et l'ALAT. En l'absence de protection (anticorps anti-HBs < 10 UI/l), si le patient source est porteur du VHB ou de statut inconnu, le suivi reposera sur la mesure de l'ALAT et des marqueurs du VHB (anticorps anti-HBc et anti-HBs, Ag HBs) à 3 ou 4 mois [29].

Le schéma du suivi sera le même en cas d'exposition sexuelle chez une personne non répondeuse à la vaccination ou non vaccinée. En cas de vaccination effectuée après l'exposition, un contrôle des anti-HBs sera effectué à l'issue du schéma vaccinal complété.

Autres IST dans le contexte d'une exposition sexuelle

Le risque d'exposition à la syphilis justifie la réalisation d'un TPHA/VDRL à J0, puis entre S6 et M2. Une PCR gonocoque et/ou une PCR chlamydia seront réalisées chez les personnes symptomatiques, sans qu'il n'y ait de recommandation de prélèvement systématique [30].

AES lors d'un séjour en pays de forte endémie

Des professionnels de santé peuvent être exposés à différents risques sanitaires, dont l'exposition à du sang, au cours de séjours dans un pays où la prévalence du VIH est élevée (pays d'Afrique subsaharienne notamment). Le risque de transmission concerne le VIH et le VHC, puisqu'ils sont vaccinés contre le VHB.

Plusieurs études [31-33] ont montré une sous-déclaration des AES dans ces circonstances et un manque de préparation avant ces séjours. Dans ce contexte, sont recommandées une information avant le départ, la vérification de l'immunité anti-VHB, voire la mise à disposition de kits d'ARV, avec un suivi au retour. Médecins sans frontières a ainsi élaboré un guide de procédures à suivre en cas d'AES, et met à disposition de ses collaborateurs de terrain à risque d'exposition des traitements ARV prophylactiques. Par extension, tous les soignants amenés à faire ce type de séjour dans le cadre de leur activité professionnelle, devraient pouvoir bénéficier de ces prestations, prises en charge par leur employeur.

Spécificités pédiatriques des accidents d'exposition au VIH

Exposition par blessure

La blessure d'un enfant avec une seringue ou un autre matériel blessant trouvé sur un lieu public ou au domicile d'une personne infectée est un motif fréquent de consultation aux urgences. Une étude sérologique maintenant ancienne rapportait que 57 % des seringues trouvées sur la voie publique ayant du sang visible étaient positives pour le VIH [34]. Le risque d'infection est très faible puisqu'aucun cas d'enfant infecté par cette voie n'a été rapporté ; cependant, on ne peut affirmer qu'il soit nul. La gravité de la blessure et l'efficacité de la prophylaxie – attestée dans d'autres situations d'exposition à ce virus – justifie qu'un traitement préventif soit envisagé au cas par cas (cf. tableau 6).

Le risque d'infection dépend du type d'exposition. Par analogie avec les études de transmissions accidentelles au personnel soignant, une échelle de risques peut être établie basée sur une triple évaluation du type de blessure, du type d'objet manipulé et de l'éventuelle connaissance du statut virologique du sujet source. Une grande diversité de situations est observée, depuis l'érosion très superficielle à partir d'une aiguille pour diabétique manifestement abandonnée de longue date (risque nul : pas de prophylaxie) jusqu'à la blessure profonde à partir d'une aiguille récemment abandonnée dans un quartier où vivent des usagers de drogues (risque significatif : prophylaxie recommandée). Le risque de la morsure n'est pris en compte que si elle est profonde et si celui qui mord est infecté par le VIH, avec une charge virale non contrôlée.

Un risque nul ou non significatif permet l'abstention thérapeutique. Un risque significatif élevé est très rarement observé (excepté dans le cadre des agressions sexuelles) ; il impose une prophylaxie par trithérapie comportant deux INTI et un IP/r (cf. tableau 7). Le plus souvent, il s'agit de situations à risque faible où l'évaluation est plus difficile et apparaît subjective, influencée par le contexte et l'inquiétude du blessé, de sa famille et du soignant. Il est alors inévitable que des attitudes thérapeutiques différentes puissent être observées pour des situations en apparence similaires. La réévaluation 24 à 48 h plus tard peut permettre une nouvelle estimation à la baisse ou à la hausse du risque. Dans cette situation, un traitement simplifié composé d'une bithérapie par deux INTI peut être proposé à l'enfant, de même que lorsque la trithérapie s'avère impossible ou difficile à mettre en place.

Les molécules antirétrovirales pouvant avoir une toxicité immédiate (même rare) sont à éviter dans ce contexte : névirapine (hépatotoxicité, rash), efavirenz (syndrome neurosensoriel), abacavir (rash). Si l'objet responsable de la blessure a servi à une personne traitée par antirétroviraux et est susceptible de transmettre un virus résistant, un choix différent est nécessaire. Un avis spécialisé auprès du médecin référent de la personne traitée est alors recommandé. Si l'option du traitement est retenue, le délai entre l'exposition poten-

tielle et le début du traitement doit être le plus bref possible. Le délai au-delà duquel un traitement serait inutile n'est pas connu, mais estimé par extrapolation à 48 heures. La durée du traitement est empiriquement fixée à 4 semaines. Le traitement doit être débuté aux urgences à partir d'un stock de médicaments disponible à cet effet. Le suivi clinique et biologique est résumé dans la figure 1. La prévention de l'hépatite B et du tétanos par la vaccination doit être effectuée si l'enfant n'est pas déjà vacciné.

Exposition sexuelle

Contrairement à la rareté des cas d'infection par blessure, l'exposition sexuelle est à l'origine de cas rapportés de contamination d'enfants et représente un risque réel pour lequel une prophylaxie maximale s'impose. Ses modalités sont identiques à celles d'un enfant exposé au VIH lors d'une blessure.

Agression sexuelle

S'il y a eu pénétration – même sans éjaculation – le risque doit être considéré comme important et justifie une prophylaxie par trithérapie. Le traitement se discute en cas de fellation avec éjaculation (par analogie aux situations rencontrées chez l'adulte). Les autres cas relèvent d'une discussion au mieux avec un médecin référent du VIH pédiatre ou adulte. En cas de doute, il faut prendre en considération le risque maximum dans un premier temps, quitte à réduire (passage de tri- en bithérapie) ou stopper le traitement dans un deuxième temps. La prise en charge doit associer aussi un dépistage des autres maladies sexuellement transmissibles (syphilis, chlamydia, gonocoque) ainsi qu'une contraception adaptée.

Exposition sexuelle hors agression

Dans un contexte différent, une prophylaxie postexposition peut être proposée à l'adolescent après un rapport sexuel non protégé avec un partenaire connu infecté par le VIH ou présentant des facteurs de risque significatifs (usage de drogues, origine d'un pays de forte endémie, relation sexuelle avec une tierce personne elle-même infectée). Cette situation doit être prise en charge de la même façon que chez l'adulte (se reporter ci-dessus). La seule spécificité concerne la situation des adolescents mineurs : il est possible de prescrire un traitement à un mineur sans l'autorisation parentale, les traitements antirétroviraux étant délivrés à titre gratuit par les pharmacies hospitalières sous réserve d'une couverture sociale. La réalisation des tests sérologiques peut se faire dans les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) si l'adolescent – encore sous la sécurité sociale parentale – souhaite ne pas informer ses parents.

Suivi d'un AES pédiatrique

Il repose sur le même calendrier que chez l'adulte (cf. tableau 5).

Points forts

- Le nombre d'AES survenant chez le personnel de santé a diminué depuis 2004. Il n'y a pas eu de contamination professionnelle par le VIH depuis 2005, par le VHC depuis 2008, aucune séroconversion VHB n'a été observée chez les soignants.
- En cas d'exposition sexuelle, le risque de transmission sexuelle du VIH est d'autant plus élevé que la personne exposée est en situation réceptive et que la charge virale du sujet source est élevée.
- À l'inverse, le risque de transmission d'un patient traité, ayant une charge virale indétectable contrôlée à plusieurs reprises, est très faible.
- Des études régionales ont montré des prescriptions fréquentes du traitement postexposition (TPE) dans les expositions sexuelles, souvent dans des situations à faible risque.
- La prise en charge des AES en milieu extra-hospitalier n'est pas organisée.

Le groupe d'experts recommande :

- de poursuivre les efforts de prévention par l'application des précautions standard et la mise à disposition de matériel sécurisé (AII);
- de cibler les prescriptions de TPE tant chez l'adulte que chez l'enfant dans les expositions à risque élevé de transmission (BII);
- d'organiser des études épidémiologiques sur la prise en charge des personnes consultant après un AES dans les COREVIH;
- d'instaurer le TPE le plus rapidement possible. Il est inutile de prescrire un TPE au-delà de 48h (BIII);
- de mettre à disposition dans les services spécialisés et les SAU adultes et enfants un kit de quatre jours d'ARV, afin de pouvoir débiter un TPE sans délai;
- de prescrire préférentiellement une association d'ARV comportant ténofovir et emtricitabine (ou lamivudine) associé soit au lopinavir/r en deux prises par jour, soit à l'atazanavir/r ou au darunavir/r en une prise par jour (BIII). La durée du TPE est de 4 semaines;
- d'informer les femmes sous TPE de la moindre efficacité des contraceptifs oraux (BIII), et de préconiser l'utilisation systématique du préservatif pour les femmes et les hommes jusqu'aux résultats sérologiques;
- de vacciner contre le VHB les personnes exposées et non immunisées, couplée à une injection d'immunoglobulines spécifiques en cas de sujet source infecté par le VHB ou issu d'un groupe à prévalence élevée (BII);
- d'assurer un suivi sérologique pour le VIH à S6 après l'exposition en l'absence de TPE, et à M2 et M4 en cas de traitement, quelle que soit la nature de l'AES;
- d'assurer les suivis sérologiques du VHC, et si besoin du VHB, jusqu'à 3 mois (pas de TPE) ou 4 mois (si TPE) après l'exposition, pour les faire coïncider avec le suivi VIH;
- d'informer les soignants qui vont effectuer un séjour professionnel en pays de forte endémie VIH, avant leur départ, à la prévention et la gestion d'un AES. L'immunité anti-VHB doit être vérifiée avant le départ, un dépistage du VIH et du VHC peuvent être proposés. L'employeur de la personne exposée, ou l'organisme auquel cette personne est rattachée, devrait fournir le TPE (BIII).

RÉFÉRENCES

1. Floret N, Abiteboul D, Ayzac L et al. Suivi des AES dans les établissements de santé. Place et intérêt des matériels de sécurité. *Feuillets Biol* 2012, LIII(309) : 1-7.
2. Cambon-Lalanne C, Le Bel J, Ciotti C et al. CABIPIC : risques d'accidents d'exposition au sang et couvertures vaccinales des médecins libéraux en région parisienne en 2011. *Bull Epidémiol Hebd* 2012(38) : 421-424.
3. Lot F. Risque infectieux et conduite à tenir post-AES. http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/arcachon12/LOT_Conduite_tenir_post_AES.pdf
4. Briault A. Évolution de la prise en charge des Accidents Exposant au risque de transmission virale entre 2000 et 2010, dans un centre de référence. Mémoire du DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales. Université de Lorraine, année 2012.
5. Fillaux J, Delpierre C, Alvarez M et al. Prise en charge des accidents d'exposition au VIH d'origine professionnelle et sexuelle : état des lieux au centre hospitalo-universitaire de Toulouse. *Méd Mal Infect* 2004 ; 34 : 159-165.
6. Lot F, Desenclos JC. Épidémiologie de la transmission soignant/soigné – Risque lié au VIH, VHC et VHB. *Hygiènes* 2003 ; 11 : 96-100.
7. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk : the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005 ; 2 : e298.
8. Vernazza PB, Hirschel B, Bernasconi E et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Méd Suisses* 2008 ; 89 : 165-169.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 493-505.
10. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2092-2098.
11. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLOS ONE* 2013 ; 8 : e55747.
12. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples : the HCV partners study. *Hepatology*. 2013 Mar ; 57(3) : 881-889.
13. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men : the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011, 6 : e29322.
14. KAPLAN EH, HEIMER R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992 ; 5 : 1116-1118.
15. Tosini W, Muller P, Prazuck T et al. Tolerability of HIV post-exposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS* 2010 ; 24 : 2375– 2380.
16. Burty C, Prazuck T, Truchetet F et al. Tolerability of two different combinations of antiretroviral drugs including Tenofovir used in occupational and nonoccupational post-exposure prophylaxis for HIV. *AIDS Patient Care STDs* 2010 ; 24 : 1-3.
17. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M. Raltegravir, Tenofovir DF, and Emtricitabine for post-exposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV : safety, tolerability, and adherence. *J AIDS* 2012 ; 59 : 354-359.
18. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS* 2007 ; 21 : 1165-1174.
19. Shepherd JC, Jacobson LP, Qiao W et al. Emergence and Persistence of CXCR4-Tropic HIV-1 in a Population of Men from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 1104-1112.
20. Raymond S, Delobel P, Mavigner M et al. CXCR4-using viruses in plasma and peripheral blood mononuclear cells during primary HIV-1 infection and impact on disease progression. *AIDS* 2010 ; 24 : 2305-2312.
21. Herida M, Larsen C, Lot F et al. Cost– effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS* 2006 ; 20 : 1753-1761.
22. Guinot D, Ho MT, Poynten IM et al. Cost– effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med* 2009 ; 10 : 199-208.
23. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME et al. Cost– effectiveness of post-exposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 46-54.
24. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME et al. Cost– effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis following sexual or injection drug exposure in 96 metropolitan areas in the United States. *AIDS* 2004 ; 18 : 2065-2073.

25. Lee C, Gong Y, Brok E et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006 ; 332 : 328-337.
26. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J et al. Prophylactic Effect of Antiretroviral Therapy on Hepatitis B Virus Infection ? *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 1812-1819.
27. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK et al. Azithromycin-Resistant Syphilis Infection : San Francisco, California, 2000– 2004. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 337-345.
28. *Neisseria gonorrhoeae* with Reduced Susceptibility to Azithromycin, San Diego County, California, 2009 www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6018a2.htm?s_cid=mm6018a2_w
29. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. [http ://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c)
30. Hamlyn E, McAllister J, Winston A et al. Is screening for sexually transmitted infections in men who have sex with men who receive non-occupational HIV post-exposure prophylaxis worthwhile ? *Sex Transm Infect* 2006 ; 82 : 21-23.
31. Sharafeldin E, Soonawala D, Vandenbroucke JP et al. Health risks encountered by Dutch medical students during an elective in the tropics and the quality and comprehensiveness of pre-and post-travel care. *BMC Medical Education* 2010 10 : 89.
32. Mohan S, Sarfaty S, Hamer DH. Human Immunodeficiency Virus Post-exposure Prophylaxis for Medical Trainees on International Rotations. *J Travel Med* 2010 ; 17 : 264-268.
33. Stacey K, Sellers L, Barrett S. Education provided to outgoing UK medical elective students regarding HIV risk and post-exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS* 2012 ; 23 : 772-774.
34. Cayla JA, Plasencia A, Garcia O et al. Prevalence of HIV-1 seropositivity in syringes discarded by intravenous drug users in Barcelona. *European Public Health* 1995 ; 5 : 94-96.

Annexe

Tableau 1. Indications de TPE après exposition au sang

Expositions au sang et aux liquides biologiques				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
	CV détectable	CV indétectable ¹	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Important : – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 minutes	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Minime : – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures autres cas	TPE non recommandé			

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivi et traité, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable.

¹ CV indétectable : < 50 copies/mL.

Tableau 2. Indications de TPE après exposition sexuelle

Expositions sexuelles				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	positif		inconnu	
	CV détectable	CV indétectable*	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

*** Un TPE peut néanmoins être envisagé au cas par cas en présence de facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou buccale, IST associée, saignement).

Tableau 3. Indications de TPE après partage de matériel d'injection

Expositions chez les usagers de drogue IV			
	Statut VIH de la personne source		
Risque et nature de l'exposition	positif		inconnu
	CV détectable	CV indétectable ¹	
Important : – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé
Intermédiaire : – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	TPE non recommandé		TPE non recommandé

¹ CV indétectable : < 50 copies/mL.

Tableau 4. Indications de la sérovaccination VHB

Personne exposée	Statut VHB personne source		
	positif	inconnu	
		Groupe à prévalence élevée*	Groupe à prévalence faible
EXPOSITION AU SANG			
Non vaccinés	Immunoglobulines (Ig) + vaccin		vaccin
Vaccinés non répondeurs	Ig		rien
EXPOSITION SEXUELLE			
Non-immunisés	Ig + vaccin		vaccin

* Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VHB > 2 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale, IST associée, saignement).

Tableau 5. Suivi biologique en cas d'AES

	Exposition au sang		Exposition sexuelle	
	traitée	non traitée	traitée	non traitée
J0	– NFS, ALAT, créatinine, test de grossesse – Sérologies VIH et VHC – Anticorps anti-HBs si vacciné et titre Ac inconnu – Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBS si non-vacciné ou non-répondeur	– Sérologie VIH – Sérologie VHC + ALAT – Anticorps anti-HBs si vacciné et titre Ac inconnu – Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBS si non-vacciné ou non-répondeur	– NFS, ALAT, créatinine, test de grossesse – Sérologie VIH – Sérologie syphilis – Sérologie VHC** – Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBS si non-vacciné ou non-répondeur	– Sérologie VIH – Sérologie syphilis – Sérologie VHC** – Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBS si non-vacciné ou non-répondeur, – ALAT
J15	ALAT, créatinine NFS si zidovudine		ALAT, créatinine NFS si zidovudine	
J30	– NFS, créatinine – ALAT et PCR VHC si PCR VHC + chez le patient source		– NFS, créatinine – ALAT et PCR VHC** si PCR + chez le patient source	

	Exposition au sang		Exposition sexuelle	
S6		<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH - ALAT et PCR VHC si PCR VHC + chez le patient source 		<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH - Sérologie syphilis - ALAT et PCR VHC** si PCR + chez le patient source
M2	Sérologie VIH		<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH - Sérologie syphilis 	
M3		<ul style="list-style-type: none"> - ALAT + sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source - Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur 		<ul style="list-style-type: none"> - ALAT + sérologie VHC** si PCR VHC + chez le patient source - Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur
M4	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH - ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source - Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur 		<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH - ALAT + sérologie VHC** si PCR VHC + chez le patient source - Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur 	

* Inutile chez un non-répondeur.

** En cas de rapport sexuel traumatique et/ou sanglant, de rapport anal réceptif.

Tableau 6. Conduite à tenir en urgence en cas d'exposition accidentelle d'un enfant par blessure avec du matériel abandonné susceptible d'être infecté par le VIH

- Apaisement du stress familial, lequel est souvent important : en expliquant que le risque d'infection est quasi nul et, qu'à ce jour, aucun enfant n'a été infecté dans les pays du Nord.
- Évaluation du risque d'exposition au VIH selon les circonstances de l'accident.
- Désinfection standard de la plaie, ne pas faire saigner.
- Prophylaxie antihépatite B (vaccination + Immunoglobulines anti-VHB) et vaccination antitétanos si nécessaire.
- Prescription des antirétroviraux si nécessaire et première administration aux urgences, si possible dans les 4 heures (traitement disponible sur place). Délivrance du traitement pour les premiers jours par un kit.
- Organisation d'une consultation dans les 24-48 h, en dehors de l'urgence pour :
 - . réévaluer le risque et le type de prophylaxie nécessaire;
 - . débiter la procédure diagnostique VIH, VHB, VHC;
 - . organiser le suivi.

Le bilan initial peut être réalisé lors de cette consultation spécialisée ou aux urgences

Tableau 7. Posologie des antirétroviraux utilisés dans les AES chez l'enfant

Molécules	Formulations disponibles	Âge minimal dans l'AMM	Posologie Adaptée selon l'âge, le poids ou la surface corporelle de l'enfant	Remarques
Zidovudine Rétrovir®	Sirop 10 mg/ml Gél. à 100 mg ou 250 mg cp à 300 mg	3 mois	En sirop : 4-8 kg : 12 mg/kg x 2/j 9-29 kg : 9 mg/kg x 2/j (maxi 300 mg x2/j) En gélules/comprimés : 8-13 kg : 1 gél. 100 mg x 2/j 14-21 kg : 1 gél. 100 mg matin + 2 gél. 100 mg soir 22-29 kg : 2 gél. 100 mg x 2/j >30 kg : 1 gél. 250 ou 1 cp 300 mg x 2/j	Prise pendant le repas Troubles digestifs**
Lamivudine Epivir®	Sirop 10 mg/ml Cp à 150 ou 300 mg	3 mois	En sirop : 3 mois - 12 ans : 4 mg/kg x 2/j (maxi 150 mg x 2/j) En comprimés : 14-21 kg : ½ cp à 150 mg x 2/j 21-30 kg : ½ cp à 150 mg matin + 1 cp à 150 mg soir >30 kg : 1 cp à 150 mg x 2/j	Prise pendant le repas
Zidovudine + lamivudine Combivir®	Cp à 300/150 mg	12 ans	14-21 kg : ½ cp x 2/j 21-30 kg : ½ cp matin + 1 cp soir >30 kg : 1 cp x 2/j	½ cp possible dès 20 kg
Ténofovir Viread®	Cp à 245 mg	18 ans	> 15 ans – <i>Idem</i> adulte 1 cp/j	Prise pendant le repas Éliminer insuffisance rénale
Ténofovir + emtricitabine Truvada®	Cp 200/245 mg	18 ans	> 15 ans – <i>Idem</i> adulte 1 cp/j	Prise pendant le repas Éliminer insuffisance rénale
Lopinavir/r Kalétra®	Sirop 80/20 mg/mL Cp 100/25 mg et 200/50 mg	2 ans	En sirop : 230-300 mg/m ² lopinavir x 2/j (maxi 400 mg x 2/j) En comprimés* : Surface corporelle 0,5-0,9 m ² : 2 cp à 100/25 mg x 2/j Surface corporelle = 0,9-1,4 : 3 cp à 100/25 mg x 2/j Surface corporelle ≥1,4 m ² (ou poids ≥40 kg) : 4 cp à 100/25 mg x 2/j ou 2 cp à 200/50 mg x 2/j	Prise pendant le repas Troubles digestifs**

*Ne jamais dépasser la dose adulte.

**En cas de mauvaise tolérance du traitement : un avis spécialisé est nécessaire.

15

Organisation des soins

Parcours de soins et de santé d'une personne vivant avec le VIH en 2013

Introduction

L'infection par le VIH est devenue une pathologie chronique, pour laquelle l'efficacité des multithérapies antirétrovirales (ARV) permet à 88 % des personnes suivies en France d'avoir une charge virale indétectable [1] avec une stabilisation de leur état et une réelle autonomie de vie. Cependant, la plus grande vulnérabilité et précarité des personnes touchées [2], le risque de transmission et le risque d'émergence de résistance en cas d'inobservance imposent de ne pas banaliser la prise en charge. C'est pourquoi l'organisation des soins à l'hôpital et en ville doit évoluer pour permettre, en tenant compte de l'augmentation des files actives, une prise en charge adaptée à chaque patient, à des comorbidités plus fréquentes et à une population vivant avec le VIH vieillissante.

Il convient aussi de proposer différents types de prise en charge préservant l'autonomie et le choix du patient et permettant un parcours de soins adapté aux différents profils des patients, en dynamisant une offre ambulatoire de prise en charge spécialisée pour le VIH.

L'offre de soins partagée, hospitalière et de ville, basée sur un cadre de coopération multidisciplinaire, doit disposer de référentiels de pratiques opposables sur tout le territoire et à tous les professionnels de santé. Si le suivi médical des patients reste encore aujourd'hui assuré par l'hôpital en grande majorité, il convient de faire évoluer cette situation vers un partage plus équilibré avec la ville, comme cela est recommandé pour d'autres pathologies chroniques [3]. Cela implique la définition d'un parcours de soins personnalisé ayant pour objectif une plus grande efficacité grâce à un suivi et un accompagnement personnalisés et coordonnés du patient, mis à disposition pour les différents acteurs professionnels et facilitant la prise en charge coordonnée ville/hôpital.

L'annonce de la séropositivité est un moment essentiel dans le parcours du patient et elle doit être assurée par la personne qui a fait le dépistage. Comme pour toute annonce de maladie mettant en jeu le pronostic vital, le médecin doit pouvoir notamment proposer un suivi et un accompagnement au patient.

Bilan initial préthérapeutique

Décrit au chapitre « Suivi », il peut être réalisé en ambulatoire ou à l'hôpital en fonction du souhait du patient et du médecin traitant et en fonction des ressources locales. En dehors des cas d'urgence, l'annonce de la séropositivité est suivie d'une période pendant laquelle la personne va devoir apprendre à vivre avec l'infection VIH et ses contraintes. Elle doit pouvoir avoir accès, en plus de la prise en charge médicale, en ambulatoire comme à l'hôpital, aux aides nécessaires : consultations de psychologues, accès aux travailleurs sociaux, accompagnement associatif. Il est recommandé que le patient bénéficie d'une consultation hospitalière, rapidement après l'annonce de la séropositivité, afin de lui proposer un traitement. La période qui suit l'initiation du traitement nécessite un lien étroit entre le prescripteur et le patient et un suivi rapproché. Une fois le traitement mis en place,

et son efficacité confirmée, le suivi est organisé avec le patient en tenant compte de la synthèse annuelle et de la prise en charge des comorbidités.

Prise en charge hospitalière

Permettant une offre de soins multidisciplinaires, elle doit conserver une place importante dans la gestion du suivi des patients, notamment dans la prise en charge des personnes vulnérables sur le plan médical et/ou psychosocial.

Bilan initial

Le bilan initial préthérapeutique doit pouvoir être organisé rapidement à l'hôpital notamment en cas de situation d'urgence (situation clinique, psychosociale préoccupante et/ou nécessitant une prise en charge plus lourde). Les COREVIH et, si elles voient le jour, les plateformes de coordination et d'appui aux soins de premier recours, devraient être capables de donner les clés pour orienter rapidement les patients nouvellement dépistés vers une consultation hospitalière. Il semble important d'organiser au sein de l'ensemble des services spécialisés VIH une offre de consultation à délai très court et d'en évaluer, dans cette période charnière de début du suivi, l'efficacité par la recherche et la relance des sujets perdus de vue.

Bilan de synthèse annuelle

Compte tenu de l'évolution vers la chronicité de la pathologie VIH, du vieillissement de la population et de l'existence fréquente des comorbidités, il convient d'envisager tous les ans une synthèse détaillée de l'état des patients par le médecin référent VIH. Ce moment privilégié (cf. chapitre «Suivi») doit permettre d'établir un protocole de prise en charge personnalisée prenant en compte l'histoire de l'infection, son traitement, le dépistage et la prévention des comorbidités et co-infections associées et les prises de risque. Cela donne lieu à une évaluation médicale écrite et à une proposition de mise en œuvre de bilans complémentaires cliniques, biologiques et d'examen complémentaires mais aussi à un bilan éducatif, social ou psychologique. C'est l'occasion de proposer un parcours de soins et de santé personnalisé et coordonné.

Cette synthèse peut être réalisée dans le cadre d'un acte d'hôpital de jour (HDJ) selon la circulaire n°DHOS/M2A/DGS/R12/2007/415 [4] du 19 novembre 2007. Cette prise en charge en HDJ est particulièrement adaptée pour les patients vulnérables sur le plan médical et/ou psychosocial mais aussi précaires. Ces différents facteurs sont des items valorisant la prise en charge en HDJ et qui doivent être opposables aux autorités sanitaires. Les hôpitaux de jour sont des structures précieuses qui proposent, selon le principe de l'unité de lieu et de temps, des soins globaux : bilan, éducation thérapeutique, prise en charge psychosociale, nutritionnelle, etc. En pratique, pour des problèmes de plateau technique, de disponibilité des intervenants et des patients, il n'est pas toujours facile de la mettre en place sur une seule séance. Des négociations entre certains COREVIH et leurs agences régionales de santé (ARS) ont permis d'effectuer sur plusieurs jours dans une période donnée (1 à 3 mois) tout en maintenant une tarification d'une séance d'HDJ, les examens et consultations prévus dans la synthèse annuelle. Ces dispositions particulières doivent pouvoir être proposées pour tous les COREVIH dans le cadre d'une égalité de la prise en charge sur les différents territoires.

Lorsque ce bilan ne peut être réalisé en HDJ (bilan incompatible avec la circulaire frontière, refus d'hospitalisation), une consultation de synthèse pourrait être proposée avec mise en place d'un programme personnalisé de soins et de santé permettant la mise en œuvre ultérieure de bilans et examens complémentaires en ambulatoire dans un cadre hospitalier ou en médecine de ville par tous les acteurs autour du patient (médecin référent hospitalier, médecin traitant en ville, médecins spécialistes...). Pour cette prise en charge alternative, il est recommandé une tarification spécifique intermédiaire de «consultation longue» entre l'acte de consultation externe et le tarif d'une séance d'HDJ comme cela existe déjà dans d'autres pathologies [5].

Suivi

Dans le cadre du suivi hospitalier, une prise en charge en ambulatoire est souvent organisée pour certains patients en multidisciplinarité. Ces patients bénéficient alors le jour de leur consultation médicale de plusieurs consultations paramédicales (infirmières, psychologue, assistante sociale...). Celles-ci sont non facturables et l'établissement n'est pas rémunéré pour la prestation qu'il délivre. Le groupe d'experts réitère son souhait de valorisation de ces consultations prenant en compte la spécificité des prises en charge réalisées. Il pourrait être pris modèle sur le dispositif d'annonce en cancérologie valorisé par des MIGAC (missions d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation).

Le suivi doit être aménagé à l'hôpital pour une meilleure coordination des soins entre ville et hôpital. Une prise en charge alternée avec le médecin généraliste est à favoriser, surtout si les patients le souhaitent. Certaines personnes ne souhaitent pas se rendre à l'hôpital; quelles qu'en soient les raisons, il faut pouvoir proposer une alternative de qualité à ces personnes [6] (cf. paragraphe spécifique dans ce chapitre).

Hospitalisation de plus de 24 heures

La rémunération des établissements se fait «au séjour» en prenant en compte la classification médico-économique des groupes homogènes de malades (GHM). Le calcul des tarifs se fait sur un panel d'établissements français. Or, une distribution géographique très spécifique et des profils de patients très variés, suggèrent que les tarifs établis pour l'infection par le VIH ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des séjours. De plus, de nombreux facteurs influent sur la durée de séjour des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Certains 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, mettant en difficulté les recettes de l'établissement, et amenant à recommander de meilleures filières d'aval.

Prise en charge psychologique et psychiatrique

Les enjeux liés aux peurs, à la honte, aux discriminations, aux craintes de stigmatisations ne sont pas rares et peuvent nécessiter une prise en charge spécifique. La transmission sexuelle du virus, le secret lié au VIH (dire ou ne pas dire à l'autre), le secret concernant la sexualité et ses choix, sont des questions lourdes qui influent sur un suivi au long cours et une adhésion à un traitement à vie. Diverses situations peuvent, dans le parcours de soins et de santé, nécessiter l'intervention des psychologues : dans un centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG/CIDDIST), au moment de l'annonce, au cours du parcours de soins et de santé, au cours d'une hospitalisation, d'une synthèse annuelle, chez les adolescents, les femmes ou dans les populations vieillissantes [7].

Prise en charge extra-hospitalière

Tous les généralistes peuvent assurer, s'ils le souhaitent, les missions de soins de santé primaires définies par le consensus formalisé «Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville», publié en mars 2009 par la Société de pathologie infectieuse de langue française et la Société française de lutte contre le sida [8] qui concerne tant les PVVIH que celles à risque d'infection par le VIH.

Dépistage et prévention du VIH et des IST

Ce consensus met en avant le dépistage et la prévention par le médecin généraliste. Le plan VIH/Sida 2010-2014 [9] insiste sur le rôle primordial du médecin traitant pour permettre à toute personne de connaître son statut sérologique vis-à-vis du VIH avec des effets individuels (sur la santé) et collectifs (limitation de l'épidémie). La sexualité est aussi un champ d'action du médecin généraliste qui est particulièrement bien placé pour en parler dans le cadre d'une consultation pour une contraception, des troubles de l'érection ou la survenue d'IST. Ces situations sont des moments privilégiés pour proposer un dépistage.

Il existe dans certaines villes des centres communautaires qui sont également des acteurs cruciaux pour le dépistage et la prévention notamment le centre de santé sexuelle de Paris (encadré ci-après).

Dépistage et prise en charge des comorbidités associées au VIH, suivi partagé ville-hôpital

Le dépistage et la prise en charge de la plupart des comorbidités associées au VIH relèvent du champ de compétences de la médecine générale. Le médecin généraliste peut donc être un acteur privilégié dans la préparation du bilan de synthèse annuel et, dans ce cadre, être sollicité pour mettre en œuvre le programme personnalisé de soins et de santé en cas de demande du patient. Pour ce faire, il faut qu'il soit impliqué dans son rôle de coordination par la transmission du bilan annuel de synthèse hospitalier comportant le bilan médical du patient avec ses résultats et le parcours de soins et de santé préconisé, la liste des dépistages ou suivis conseillés dans l'année à venir. Le généraliste intervient alors pour coordonner l'ensemble des professionnels du champ sanitaire et social nécessaires à la prise en charge des PVVIH. Le patient suivi doit pouvoir avoir accès en ville quand cela est nécessaire à toute consultation spécialisée (psychologue, gynécologue, proctologue, mais aussi éducation thérapeutique, consultation de santé sexuelle...).

Lorsque le bilan immunovirologique est stabilisé, si le patient le souhaite et en accord avec le médecin hospitalier, le suivi et renouvellement de traitement ARV peuvent être réalisés en ville entre deux synthèses annuelles. Pour favoriser cette prise en charge coordonnée, le partage des informations devrait être mis en place par l'intermédiaire d'une messagerie sécurisée pour la transmission en direct des informations à partager dans les deux sens : objectifs et type de traitement, résultats biologiques et du suivi des traitements, dépistages des comorbidités faits... Cette synthèse du bilan annuel pourrait être accompagnée d'informations importantes et précautions liées au type d'ARV pris par le patient (interactions, précautions d'emploi...). De même l'accès à une information médicale adaptée aux généralistes, devrait être accessible en ligne sur la pathologie VIH, les traitements, les interactions, la recherche... notamment par le biais des COREVIH. Quelle que soit son implication dans le suivi global d'une PVVIH, le médecin généraliste doit pouvoir intervenir dans l'aide à l'observance comme il peut le faire dans beaucoup de pathologies chroniques.

L'inscription de la maladie VIH dans le dispositif de développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé, en cours d'élaboration, est essentielle pour motiver les médecins de ville dans le suivi des patients infectés par le VIH.

Par ailleurs, le recours au pharmacien qui délivre les ARV en ville et les autres thérapeutiques aux différents intervenants, doit pouvoir donner lieu à un retour d'information au médecin traitant, permettant une optimisation des associations médicamenteuses et des prises en charge. Cette fonction d'analyse et de synthèse par le pharmacien pourrait être valorisée et améliorer la sécurité des patients.

Organiser un suivi partagé entre l'hôpital et la ville nécessite de créer les conditions favorables pour les professionnels concernés. Un effort doit être fait pour inciter les médecins généralistes, dans la prise en charge de ces patients perçus comme lourds (à multiples pathologies) et associés à une maladie virale nécessitant des connaissances en permanente évolution. L'évolution de la revalorisation de l'acte du médecin traitant, négociable dans le cadre des conventions avec la CNAM, est une piste. La notion de consultation clinique complexe (longue) doit apparaître au même titre qu'elle existe pour les patients atteints de maladie neurodégénératives (double visite) ou les sorties d'hospitalisation (double consultation) Son périmètre peut être limité à deux fois par an, et permettrait une juste rémunération d'actes cliniques longs justifiant un effort soutenu du médecin. De même la nomenclature qui autorise un certain nombre d'actes parfois cumulables avec l'acte clé de consultation, pourraient bénéficier au suivi des patients (tests neurocognitif, de dépression, frottis, ECG). C'est un encouragement à prendre le temps d'une analyse clinique approfondie, une synthèse et un dialogue pédagogique avec le patient.

Prise en charge intégrale en ville

Le rôle de certains médecins généralistes qui ont acquis une compétence suffisante pour s'impliquer, à l'égard des personnes infectées par le VIH, dans des missions avancées définies par le consensus généralisé de 2009, doit être reconnu et valorisé. Dans des situations de refus par une PVVIH de contact avec l'hôpital, un renouvellement au-delà d'un an des ARV pourrait être autorisé dans un cadre précis de prescription pour des médecins identifiés et habilités à prescrire dans un système défini [convention et agrément avec un service hospitalier comme on peut le voir avec d'autres prescriptions ou participation à un exercice hospitalier partiel et inscription dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles agréées DPC (réunion de concertation pluridisciplinaire [RCP], parcours de soins...)]. Il serait néanmoins souhaitable de garder l'enregistrement des données de ces patients dans les systèmes d'information des COREVIH et de continuer à leur permettre d'accéder à des protocoles thérapeutiques, cohortes, obtention d'ATU. À l'heure du traitement considéré comme une prévention ceci pourrait être une offre de soins ambulatoires plus accessibles en particulier pour certaines populations particulièrement exposées. Ce type de prise en charge est très adapté au cadre des centres de santé, en particulier les centres de santé sexuelle développés récemment qui ont déjà développé des circuits de prise en charge avec un accès facilité et des contraintes moins fortes qu'à l'hôpital.

Pour ces suivis particuliers des types de prise en charge particulière pourrait être proposées :

- structures de type Maisons de santé pluridisciplinaire entraînant la constitution d'un référentiel de pratiques entre différents professionnels de premier recours sur un territoire, répondant aux critères régionaux promus par les ARS et permettant d'intégrer le patient dans une prise en charge coordonnée. L'objectif serait de rémunérer cette prise en charge *via* un forfait *per capita*;

- redynamisation d'un tissu des réseaux de coordination existant en les intégrant aux projets de plateforme territoriale de suivi des patients chroniques. Cette option peut être le prolongement de l'offre hospitalière *via* les GCS et dotée par un financement mixte issu du Fonds d'intervention régional (FIR) ou des MIGACS.

L'homogénéité de la prise en charge serait facilitée par une réflexion institutionnelle sur le parcours de soins personnalisé du PVVIH. Celui-ci doit être réfléchi avec un groupe d'experts dans la prise en charge des PVVIH, des représentants des MG, la SFLS, des représentants associatifs.

Centre de santé sexuelle : une expérience

La notion de centre de santé sexuelle (CSS) a été introduite par le rapport sur la réduction des risques sexuels, paru fin 2009 et repris dans le plan national 2010-2014. «Le 190» constitue aujourd'hui l'unique structure répondant à cette définition, se distinguant des structures traditionnelles par la place centrale qu'occupe la sexualité, en concevant le soin comme outil de prévention. Ouvert en février 2010, «Le 190» a reçu, en 2012, 1 200 patients. La file active de patients suivis pour leur infection par le VIH est, la même année, de 330 personnes. Ce CSS n'étant pas réservé aux personnes séropositives, la question de la confidentialité s'y pose beaucoup moins. Son organisation permet des prises en charge très rapides particulièrement intéressantes lors de la primo-infection par le VIH. Complémentaire d'une offre hospitalière classique, «Le 190» atteint une population différente : sa file active se caractérise par sa jeunesse (la moitié des personnes y débutant leur prise en charge a moins de 30 ans) et son inscription dans une sexualité, généralement homosexuelle, active, souvent engagée dans des pratiques sexuelles à risque, avec un impact possible à la fois sur la santé individuelle des usagers comme sur l'épidémie. Chez la population séronégative suivie au «190», on note une incidence très faible de l'infection par le VIH. L'offre de soins inclut le diagnostic et le traitement précoce des comorbidités. Sa spécificité vient de son orientation communautaire inspirée de modèles anglo-saxons. Les hommes homosexuels se heurtent parfois à des rejets de la part des soignants ou plutôt à une méconnaissance de leurs modes de vie et des morbidités spécifiques. S'agissant d'une population représentant

environ 1 % des adultes sexuellement actifs mais regroupant la moitié des nouvelles contaminations par le VIH, cette approche spécifique répond à une logique de santé publique. L'offre de soins spécifique avec une équipe familière de la population gay, facilite à la fois le dialogue et la recherche de pathologies ou de troubles associés. De plus, la relative homogénéité de la population reçue confère une dimension d'observatoire au « 190 », des phénomènes relativement marginaux y ayant été identifiés (phénomène du « slam » fin 2011, par exemple). Si ce type de structure ne semble possible que dans des bassins de population – tels que l'Île-de-France – où le nombre d'utilisateurs potentiels atteint une masse critique suffisante, il est pertinent d'exporter l'expérience ailleurs en France en concevant d'autres modèles plus légers de type offre de santé sexuelle (cf. chapitre « Conditions de vie »).

« Le 190. Centre de santé sexuelle », 190 boulevard de Charonne, 75020 Paris, 01 55 25 32 72 (<http://www.le190.fr/>).

Prise en charge associative

Avec une place reconnue par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST), l'action associative occupe une place centrale d'accompagnement du parcours de santé des PVVIH, notamment aux moments de plus grande vulnérabilité, de précarité et de risques de rupture d'accès aux droits et aux soins. Cette place des associations favorise les collaborations multidisciplinaires dans les champs médicaux et sociaux en incluant pleinement le rôle que peuvent jouer les associations. Les partenariats entre l'établissement et professionnels de santé et médico-sociaux avec les associations peuvent être formalisés au travers de conventions ou protocoles de coopération pour valoriser le travail de coordination du parcours de santé.

Les associations disposent de ressources humaines formées (bénévoles ou salariées) et de moyens permettant d'accompagner les personnes les plus en difficultés en fonction de leur spécificité et du temps dont elles ont besoin pour favoriser leur autonomie. Il s'agit notamment d'accompagnement ou d'éducation thérapeutique (observance, coordination des soins, qualité de vie, soutien social à l'accès aux droits, au logement, au travail et promotion de la santé sexuelle) et de soutien à toutes les phases de la vie avec le VIH (annonce, vie avec le traitement, sexualité, difficultés sociales, vie professionnelle, vieillissement...).

Les actions associatives sont conçues et mises en œuvre avec et pour les personnes concernées afin de répondre à leurs demandes et leurs besoins. Elles sont réalisées dans un cadre collectif ou sous forme d'accompagnement individuel. Leurs objectifs sont le renforcement des capacités des personnes à être actrices de leur parcours de santé, notamment par l'échange de savoir et de soutien entre pairs.

Le travail des associations permet de recueillir des informations relatives aux difficultés d'application des droits des malades, aux formes de discriminations, aux enjeux du maintien ou de l'amélioration de certains services hospitaliers. En élaborant leurs actions à partir du recueil des besoins des personnes, les associations construisent des solutions innovantes répondant aux nouveaux besoins et aux évolutions de l'épidémie. Par exemple, elles ont par le passé permis la création des appartements de coordination thérapeutique (ACT) et plus récemment la mise en œuvre d'action de dépistage communautaire, médicalisé ou non.

Les associations proposent ainsi une offre complémentaire au système de santé classique et au droit commun. Afin d'améliorer l'accompagnement des PVVIH dans le parcours de santé, elles doivent collaborer avec les autres structures du système de santé et de l'action sociale par des partenariats formalisés.

Éducation thérapeutique du patient

En tant que maladie chronique, l'infection par le VIH exige un suivi sur le long terme. Elle requiert au quotidien la prise en compte de multiples facteurs, qu'ils soient liés à la vie avec l'infection, à la gestion des traitements (effets indésirables, observance), aux habitudes de vie (alimentation, activité physique, sexualité, dépendances éventuelles...) ainsi qu'aux impacts psychologiques et sociaux, notamment ceux concernant la dicibilité de la pathologie. Ainsi, la vie avec le VIH requiert pour les personnes de développer des compétences d'adaptation pour parvenir à vivre au mieux dans leur environnement. Afin de réduire les complications liées à la maladie et d'améliorer leur qualité de vie, il est devenu crucial de donner aux patients la possibilité de participer de la façon la plus large possible à des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Les patients devront être informés de l'offre disponible en éducation, que ce soit à l'hôpital ou en ville (réseaux de santé ou programmes associatifs). Dans le domaine de la vie sexuelle et affective, la démarche éducative porte une attention particulière aux besoins et aux demandes des consultants dans le respect de l'intimité et de la vie privée, tout en visant à l'acquisition de connaissances et de compétences chez les personnes, de sorte qu'elles puissent choisir d'adopter ou de maintenir un comportement de prévention vis-à-vis de la transmission du VIH, des IST et des co-infections. La loi HPST a reconnu l'ETP comme une activité de soins : elle intègre cette activité dans le Code de la santé publique [10]. La valorisation de l'ETP est faite dans le cadre des MIGAC [11]. Les premiers programmes d'ETP ont été autorisés sur un cahier des charges [12] par les ARS au 1^{er} janvier 2011. Une auto-évaluation est requise tous les ans avant le renouvellement des programmes faisant suite à l'évaluation quadriennale dont le cahier des charges devrait paraître en 2014.

Filières d'aval

Les hébergements adaptés sont également décrits dans le chapitre « Conditions de vie ».

Un dispositif diversifié manquant toujours de fluidité

Il existe diverses possibilités d'orientation pour les PVVIH à la suite d'une hospitalisation en court séjour.

Le *retour immédiat au domicile* n'est possible que si un niveau raisonnable d'autonomie (au sens large : physique, cognitive et sociale) est maintenu ou restauré, mais peut nécessiter dans certains cas la mise en place d'un soutien spécifique : soutien sanitaire (parfois simple aide à l'observance...) par un service de soins infirmiers à domicile (SSIAD), ou plus rarement un service d'hospitalisation à domicile (HAD) ; dispositif de maintien à domicile spécifique (MAD VIH) qui fournit des prestations d'aide à la personne (auxiliaire de vie, aide ménagère, portage de repas...); accompagnement social par un service d'aide à la vie sociale (SAVS) dans le cadre plus large d'un service d'accompagnement médicosocial pour adultes handicapés (SAMSAH) (cf. chapitre « Conditions de vie »).

Dans le cas contraire, l'orientation souhaitable est une *admission dans un service de soins de suite et de réadaptation (SSR)*. Les missions principales des services de SSR, redéfinies par les décrets du 17 avril 2008 [13], sont de prévenir et de réduire les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques ou sociales des déficiences et des limitations de capacité des patients et de promouvoir leur réadaptation et leur réinsertion, permettant le retour au domicile avec un niveau d'autonomie suffisant.

Pour une faible proportion (de l'ordre de 5 à 10 %) de patients admis en SSR, les possibilités de ré-autonomisation sont définitivement obérées par l'importance des séquelles qui sont le plus souvent d'ordre neurologique. De telles situations relèvent alors d'une orientation vers des structures d'accueil au long cours soit en unité de soins de longue durée (USLD) relevant actuellement du secteur sanitaire, soit dans le secteur médicosocial : maison d'accueil spécialisée (MAS), foyer d'accueil médicalisé (FAM), familles d'accueil, voire établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour les sujets âgés au-delà de 60 ans.

En l'absence de domicile adapté ou en cas d'isolement sociofamilial, il est également possible de recourir à une orientation vers un appartement de coordination thérapeutique (ACT).

Cette rapide description ne rend pas compte des difficultés d'accès à toutes les étapes de cette filière d'aval. Ce manque de fluidité conduit souvent à des prolongations indues de la durée d'hospitalisation dans les services de médecine de court séjour mais aussi dans les SSR. Il faut noter :

- un manque de lisibilité du dispositif SSR qui ne permet pas d'identifier facilement les structures susceptibles d'accueillir des personnes jeunes (< 60 ans) requérant des prises en charges complexes (comorbidités psychiatriques notamment) et dont la dotation permet d'assumer le coût des ARV ;
- des difficultés persistant en dépit d'une augmentation globale des capacités d'accueil en SSR, notamment en raison de l'insuffisance de l'offre d'aval en termes de places dédiées dans des structures d'accueil de longue durée. Le dispositif ACT souffre d'un manque de places disponibles qui allonge considérablement les délais d'admission ;
- le vieillissement progressif des PVVIH associé à une prévalence élevée de comorbidités qui peuvent générer une dépendance physique et/ou cognitive nécessitant une orientation vers la filière gériatrique. Ces établissements qu'ils relèvent du secteur sanitaire ou du secteur médicosocial apparaissent mal préparés à cette demande émergente [14].

Des besoins en services de soins de suite et de réadaptation (SSR) importants mais mal évalués

Malgré l'amélioration du pronostic global sous ARV, les recours aux SSR restent fréquents. En l'absence d'enquête ciblée à l'échelon national, les besoins actuels de ces personnes en lits SSR et leur utilisation réelle restent toutefois mal connus tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif (entre 300 et 500 patients par an en France sont probablement concernés).

La part des comorbidités dans les demandes d'admission des SSR est majeure. Les pathologies neurologiques lourdes, responsables de séquelles très invalidantes parfois non réversibles (démence par encéphalite du VIH, LEMP, toxoplasmose cérébrale) sont une part importante des pathologies en SSR. Elles représentaient en 2007 [14] les deux tiers des motifs d'admission des patients en SSR. D'autres comorbidités invalidantes (diabète, pathologies cardio- et cérébrovasculaires, pathologies psychiatriques lourdes...) ont émergé ces dernières années dans la demande de prise en charge en SSR de même que des pathologies tumorales (lymphomes, cancers classant ou non classant) dont l'incidence continue à augmenter.

La prise en charge thérapeutique de la tuberculose reste également une cause fréquente d'admission en SSR, de même que celle de la co-infection VIH-VHC.

Des besoins très spécifiques en soins de suite pré- et postnataux sont identifiés, notamment en Île-de-France. Il y aurait environ 1 500 accouchements par an de femmes séropositives dont environ 80 % chez des femmes originaires d'Afrique subsaharienne qui sont très souvent en situation de grande précarité. La prise en charge doit donc concerner à la fois la mère (aide à l'observance, accompagnement social et soutien psychologique), le bébé et le lien mère/enfant (soutien et évaluation). Dans ce domaine, l'offre sanitaire reste actuellement limitée et devrait pouvoir s'articuler avec d'autres dispositifs comme les centres maternels ou les rares ACT mère/enfants.

De plus, une offre de séjour de « répit » reste nécessaire, en particulier pour les patients dépendants inscrits dans un programme de maintien à domicile spécifique. Environ 10 % des demandes d'admission en SSR fléchés VIH/Sida ont un motif uniquement social par carence d'offre d'accueil dans des structures non sanitaires, elles-mêmes confrontées aux difficultés d'accès au logement social pérenne.

Afin de clarifier l'offre de soins SSR spécifiques dans une région où est suivie environ 45 % de la file active nationale, l'ARS d'Île-de-France a ajouté dans la dernière révision du SROS SSR (2010-2015), une option « viroses chroniques » à la liste des SSR spécialisés [15]. Cette reconnaissance, à titre contractuel et expérimental, est une bonne base pour

faire reconnaître la spécificité de la prise en charge en SSR de personnes vivant avec le VIH et/ou un virus des hépatites virales. À côté de ces structures spécialisées de recours, une offre de proximité complémentaire devrait également être mobilisée dans des SSR polyvalents pour des séjours de répit ou pour la prise en charge de situations plus communes liées aux comorbidités. La traçabilité de l'activité VIH/Sida en SSR repose plus que jamais sur la qualité du codage dans le PMSI-SSR, où l'individualisation d'un ou de plusieurs groupes de morbidité dominante (GMD) dédiés à cette pathologie VIH/Sida est préconisée.

Un aval des SSR qui reste insuffisant

Plus qu'un besoin supplémentaire de lits dans les structures de SSR, ce sont d'abord les difficultés à développer des projets de sortie qui expliquent le manque actuel de fluidité et son retentissement sur les services de court séjour. La lourdeur des séquelles neurocognitives et comportementales est un des principaux facteurs limitant le retour à la vie sociale et leur prise en charge au long cours se heurte à une offre d'accueil en aval des SSR encore peu développée. En Île-de-France, les possibilités d'accueil en MAS sont, à l'heure actuelle, de l'ordre de 50 places dédiées au VIH/Sida ce qui reste loin de l'évaluation des besoins [14] préconisant la création de 15 places chaque année en MAS ou en USLD. Par contre l'offre reste quasi inexistante pour les places dédiées en FAM et en USLD. Dans quelques cas de moins en moins rares, les séjours en SSR peuvent se prolonger plusieurs années, soit au sein d'une même structure, soit dans différentes structures SSR. Nous ne disposons d'aucune information de création pour les autres régions françaises.

Viellissement des PVVIH et filière gériatrique (USLD et EHPAD)

La situation qui vient d'être décrite va encore s'aggraver en raison du vieillissement progressif sous traitement des personnes infectées par le VIH. En 2011, la proportion des PVVIH de plus de 50 ans a atteint 35 % en 2011 [1]. Dans l'étude ANRS VESPA 2, la proportion de plus de 50 ans est de 41 % et celle des plus de 60 ans de 13 % [2]. Parmi ces patients, la prévalence des comorbidités susceptibles de générer une perte d'autonomie est plus élevée qu'en population générale [16]. De même, ils présentent plus précocement un phénotype de fragilité [17]. Une étude sur la prise en charge des personnes vieillissantes a été publiée récemment par la direction générale de la Santé (DGS) [18] à partir de 54 entretiens avec des PVVIH de plus de 60 ans et montre qu'il existe une grande diversité des situations et des parcours avec cependant des profils pouvant fragiliser les personnes (déclassement secondaire à l'infection, handicap et invalidité et parcours de vie difficile sur lequel s'ajoute l'infection à VIH). Une enquête réalisée par l'association AIDES [19] avec des PVVIH de plus de 50 ans met en évidence un isolement et une précarité sociale fréquents.

Il faut donc s'attendre, dans les années à venir, à une augmentation de demandes dans les établissements de la filière gériatrique : unités de soins de longue durée (USLD) et établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Ces structures y sont mal préparées comme le montre l'étude DGS dans son volet d'enquête institutionnelle dans des EHPAD et USLD [18] tant sur les aspects médicotéchniques (les équipes manquant souvent d'un niveau acceptable de formation sur le VIH/Sida) que sur les contraintes financières (le coût élevé des traitements ARV compromettant l'équilibre budgétaire de ces structures). Il apparaît également des difficultés face à la dicibilité et au secret du diagnostic qui ne disparaît pas avec l'âge et l'institutionnalisation. Ceci souligne l'importance de la réflexion sur les filières d'aval notamment gériatriques.

Des liens médico-administratifs à renforcer

Les spécificités de la problématique «VIH et handicap» restent mal connues des MDPH avec lesquelles il faut renforcer les liens (pour plus de détails, cf. chapitre «Conditions de vie»). Elles mériteraient une inscription identifiée dans les programmes régionaux et interdépartementaux d'accompagnement (PRIAC) des handicaps et de la perte d'autonomie [20].

L'absence fréquente de lien social ou familial, reflet de la grande précarité qui caractérise les patients admis en SSR, vient souvent s'ajouter aux contraintes imposées par la perte d'autonomie. Certaines situations médico-administratives complexes, constituent un obstacle supplémentaire, particulièrement épuisant pour les services sociaux hospitaliers, qui interfère avec le projet de sortie et peut même le faire échouer, prolongeant durablement le séjour en SSR alors même que l'état de santé de la personne ne le nécessite plus.

Ainsi les étrangers malades en situation irrégulière ne bénéficient pas d'un droit d'accès direct à l'aide médicale d'État (AME). Ces malades peuvent toutefois bénéficier du dispositif d'admission en urgence (Fonds pour les soins urgents et vitaux, notamment prévus pour les PVVIH) qui se prolonge après le transfert en SSR au décours de leur prise en charge en court séjour. Cependant, faute d'obtenir le titre de séjour d'un an garanti par la réglementation, un nombre croissant d'entre eux sont contraints de rester hospitalisés en SSR pendant des mois. La délivrance par les préfectures d'autorisations provisoires de séjour (APS) de moins de 6 mois ne permet pas en effet de bâtir un projet de retour à la vie sociale s'appuyant sur des ressources pérennes comme l'AAH, ce qui aboutit à financer un hébergement au prix de journée du SSR (voire parfois du court séjour). L'orientation vers une structure d'accueil au long cours (MAS, EPHAD, USLD...) nécessite la plupart du temps la mise en place d'une mesure de protection juridique (curatelle, tutelle) pour accompagner le patient dans les actes de la vie civile. Là encore, les délais administratifs nécessaires pour obtenir la décision du juge des tutelles restent trop souvent longs et contribuent à réduire encore plus la fluidité de la filière d'aval des SSR.

Les soins dans les lieux de privation de liberté

En garde à vue

Pour éviter les problèmes de rupture de soins pendant la garde à vue, un médecin est requis pour attester de l'aptitude au maintien en garde à vue, pour apprécier les soins nécessaires et prescrire, le cas échéant, la poursuite d'un traitement. Cependant, les enquêtes réalisées [21] confirment les difficultés pour accéder à une consultation médicale : retard d'appel, organisation défaillante de la permanence des soins, rupture de secret médical, interruption de traitements. La Haute Autorité de santé (HAS) a émis des recommandations claires sur la continuité des soins en garde à vue [22].

En centre de rétention administrative

Les 25 centres de rétention administrative (CRA) [23] reçoivent les étrangers sans droit de séjour, sous le coup d'une interdiction de territoire ou d'une procédure d'éloignement, le temps d'organiser leur retour au pays d'origine et de leur permettre d'exercer des démarches de recours. Y sont aussi présents des étrangers entrant sur le territoire, en attente de régularisation de leur situation (ex. : demandes d'asile). En 2011, 50 000 personnes y ont été placées, la durée moyenne de séjour était de dix jours. La prise en charge sanitaire dans les CRA repose sur une convention entre le préfet et un établissement de santé de proximité qui met à disposition du centre les ressources humaines et matérielles nécessaires. Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) peuvent être partie prenante de cette prise en charge. Les dispositions prévues par le Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA) en faveur des étrangers malades s'y appliquent [24].

En établissement pénitentiaire

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires se fait dans les unités sanitaires (US), nouvelle appellation des UCSA [25].

Dépistage

Un recueil d'information concernant l'offre de soins et de dépistage relative à l'infection par le VIH et aux hépatites a été effectué lors d'une enquête exhaustive auprès de la totalité des 168 US en 2010 [20]. Les résultats de cette enquête montrent que 95 % des US déclarent proposer systématiquement le dépistage des trois virus (VIH, VHC et VHB) à l'entrée en détention. Cependant, cette proposition n'est renouvelée que pour la moitié des établissements (52 % pour le VIH et 51 % pour les hépatites), en cas de refus du test à l'arrivée. L'offre de renouvellement apparaît très hétérogène sur le territoire : dans certaines régions, 100 % des établissements proposent un nouveau dépistage et aucun dans d'autres. Dans cette enquête, un CDAG est présent dans un tiers des établissements pénitentiaires. Il était plus fréquent en maison d'arrêt (40 %) que dans les autres types d'établissements (18,5 %). La communication des résultats à l'US, après accord du patient, n'était effective que dans 66 % des cas. Il n'y a pas de données sur les propositions de renouvellement du dépistage au cours de l'incarcération mais elle est probablement faible (compte tenu des résultats sus cités) alors même que cette stratégie a fait l'objet de plusieurs recommandations institutionnelles.

La mise en place des tests rapides (TROD VIH, mais aussi bientôt les TROD VHC et VHB) pourrait permettre d'augmenter les opportunités de dépistage en conjuguant proposition, réalisation et rendu en un seul contact dans l'US. Cette possibilité permettrait également à des personnes détenues réticentes ou au capital veineux fragile d'accepter un test et d'en avoir le résultat quasi immédiat. Dans cette nécessité d'augmenter les opportunités de dépistage, une réflexion doit être menée sur la place des autotests en prison.

Prévention et réduction des risques

La prison est un lieu à haut risque infectieux en raison de la présence de populations particulièrement exposées (usage de drogues, précarité, migrants). L'étude Prévacar [29] a permis de préciser que la prévalence du VIH en prison était deux à quatre fois supérieure à celle de la population générale (2,02 % [IC 95 % 0,95-4,23]), celle de l'hépatite C de cinq à huit fois (4,8 % [IC 95 % 3,53-6,50]) dans un contexte de promiscuité et de surpopulation. Les pratiques à risques liées à l'usage de drogues ou aux pratiques sexuelles sont probablement encore plus clandestines qu'en milieu libre. En ce qui concerne les actions de prévention et plus particulièrement les actions d'éducation à la santé, l'enquête coordonnée par l'INPES en milieu pénitentiaire [26] montre que, sur 344 actions recensées, 24,4 % concernent les addictions et 17,7 % les infections (VIH, hépatites et IST). Une grande majorité des équipes (96 %) déclare proposer la vaccination contre l'hépatite B, le vaccin étant fourni par l'hôpital de rattachement dans 97 % des cas, cela ne préjugant pas du nombre de personnes réellement vaccinées.

Les outils de réduction des risques (RdR) prévus réglementairement, sont inégalement disponibles et peu accessibles et ce, malgré les principes législatifs qui posent le principe d'une égalité d'accès de soins et de prévention entre population captive et population libre [27]. À titre d'exemples, les programmes d'échange de seringues, sont disponibles au dehors mais pas en prison, les traitements de substitution aux opiacés ne sont pas toujours proposés, l'eau de javel pour stériliser le matériel d'injection n'est pas systématiquement renouvelée de même que l'information relative à son usage en prison diffusée aux détenus; les préservatifs (y compris féminins) et les lubrifiants sont difficiles d'accès en dehors des US ou des unités de vie familiale (20 % des établissements seulement les proposent en dehors du lieu de soin) voire ne sont pas du tout disponibles dans certains établissements [20]. Les autres pratiques à risque sur le plan infectieux comme le tatouage, piercing ou autres transformations corporelles, courantes en détention ne sont pas prises en compte. Des pratiques d'injection particulière (« dominos », injections sous la peau de corps étrangers) à très haut risque de transmission du VIH et des hépatites, fréquentes en Guyane et aux Antilles commencent à apparaître dans certaines prisons de métropole.

La systématisation de l'intervention extérieure des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD) est nécessaire pour la prise en compte des actions de RdR, en particulier pour organiser la continuité des soins à l'issue de l'incarcération, de même que la mise en place d'interventions de pairs aidants (détenus

ex-usagers ayant bénéficié de formation à la prévention et d'une supervision) qui faciliterait la conduite d'actions de prévention en favorisant le lien avec la population carcérale. La dernière version du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes sous main de justice comprend ainsi un chapitre sur la prévention et la réduction des risques infectieux, rappelant les missions générales des CAARUD, réglementairement qui devraient être applicables *a priori* aussi bien en milieu libre qu'en prison [24].

L'information sur le traitement postexposition devrait être systématique en direction des personnes détenues et pas seulement en direction des personnels, son accessibilité devrait être garantie pour tous et dans tous les établissements.

Prise en charge des détenus vivant avec le VIH

En plus des chiffres de prévalence, l'enquête Prévacar indique que la proportion de personnes au stade sida est plus importante qu'en milieu libre (28,4 %) avec plus de 94 % d'entre elles sous traitement. La prise en charge du VIH et des comorbidités fréquemment associées, hépatites, usage de drogues avec traitements de substitution aux opiacés, est globalement assurée en milieu carcéral bien qu'il subsiste de profondes inégalités entre établissements pénitentiaires. Quelques US ne sont pas informatisées, ce qui limite les échanges et rend difficile la mise en place de techniques innovantes de communication (dossier informatisé et télémédecine par exemple).

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires continue de s'améliorer. Par exemple, la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est probablement un facteur facilitant dans les gros établissements pénitentiaires par l'intervention des praticiens extérieurs et la mise en place d'une consultation avancée d'infectiologie (52 % des US) et d'hépatologie (57 % des US) dans l'établissement pénitentiaire. La participation des équipes de psychiatrie dans ces prises en charge complexes est également primordiale quand elle est possible.

Les personnels de santé travaillant dans les US se heurtent toujours à de nombreuses difficultés, en particulier celle d'obtenir des escortes en nombre suffisant pour accéder aux plateaux techniques et diverses consultations des hôpitaux de proximité avec qui les US fonctionnent [28]. L'exemple du Fibroskan chez les personnes co-infectées est démonstratif de ces obstacles quotidiens qui seraient évités par dotation de ce matériel pour les gros établissements.

Les personnels de santé exerçant en milieu pénitentiaire sont généralement représentés au sein des COREVIH. Certains ont mis en place des groupes de travail spécifiques à la prise en charge du VIH en prison pour dresser un état des lieux et améliorer les dispositifs existants.

Prise en charge de populations particulières

Les personnes transgenres doivent pouvoir être prises en compte en ce qui concerne leur identité sexuelle pour l'incarcération en établissements pour hommes ou femmes avec la possibilité en prison d'accès à des traitements hormonaux. Ceci se fait au mieux avec le conseil de spécialistes.

Les personnes séropositives n'ayant pas la nationalité française incarcérées peuvent présenter une situation médicosociale particulièrement problématique. La barrière linguistique constitue une cause non négligeable de difficultés d'accès aux soins des populations migrantes en milieu carcéral. Des moyens de traduction existent soit par vacations in situ soit à distance (téléphone). De plus, des problèmes liés à la crainte de la stigmatisation et à la rupture de la confidentialité restent des facteurs d'interruption de traitement et de suivi ou d'inobservance particulièrement prégnants en prison qu'il faut prendre en compte en les anticipant. L'ouverture des droits médicaux et sociaux ne peut se faire sans l'octroi ou le renouvellement d'un titre de séjour. Or, de nombreuses juridictions d'application des peines refusent d'octroyer des permissions de sortie pour se rendre aux rendez-vous en préfecture. Certaines préfectures peuvent refuser de manière illégale le renouvellement ou l'octroi d'un titre de séjour compte tenu de l'incarcération du demandeur. Il est donc nécessaire de mettre en place l'élaboration et le renouvellement des protocoles ALD en

prison sans attendre la sortie et en levant les obstacles à leur mise en place (couverture sociale complète, non-renouvellement du titre de séjour...).

Hépatites : mise sous traitement et continuité des soins

La durée prévue pour la détention ou le fait que la personne soit en détention préventive ne doivent pas être considérés comme des obstacles à l'initiation du traitement des hépatites, notamment si la personne détenue est demandeuse. Un bénéfice a été constaté chez les personnes condamnées à moins de 6 mois ; le résultat est optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention (réinitialisation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et le cas échéant logement ou structure médicosociale).

Les unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) n'interviennent que pour la prise en charge des complications justifiant une hospitalisation de plus de 48 heures.

Aménagement et suspension de peine pour raison médicale

La suspension de peine pour raison médicale a été instituée dans le cadre de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades [29]. Elle exige deux conditions non cumulatives pour qu'une personne puisse en bénéficier : « que le pronostic vital soit engagé » ou qu'elle présente un « état de santé durablement incompatible avec le maintien en détention ». Les conditions de détention doivent être appréciées en situation c'est-à-dire à l'intérieur des bâtiments et en cellule. Elle devrait également pouvoir concerner des patients incarcérés et souffrant de troubles mentaux. L'aménagement de peine pour raison médicale (libération conditionnelle médicale) si la personne y est éligible est également une disposition très importante pour permettre la continuité ou la mise en place de soins. Les difficultés auxquelles peuvent se heurter les magistrats sont l'absence d'hébergement ou de structure médicalisée à la sortie.

Préparation et continuation des soins à la sortie

Un des enjeux majeurs en matière de soins est la préparation à la sortie et la continuité des soins. Le changement de statut entre détention et milieu libre et le défaut de coordination entre les milieux carcéraux et médicaux et entre les diverses administrations, sont la cause de discontinuités dans le suivi médical et social des personnes, particulièrement des personnes d'origine étrangère.

À ce moment du parcours de la personne, c'est toujours l'exigence de continuité des soins qui caractérise le suivi des traitements de ces infections virales. L'étude Prévacar [26] montre que 50 % des US ont mis en place des procédures effectives de sortie pour assurer la continuité des soins. Il est nécessaire que l'US se dote d'un répertoire comportant les coordonnées des équipes médicales compétentes dans le VIH sur le territoire local ou régional.

Si le traitement du VIH et/ou des hépatites est en cours :

- une ordonnance et la remise d'une avance de traitement de quelques jours (à adapter au contexte de chaque personne) sont indispensables pour éviter tout risque de rupture de traitement ;
- le lien avec le lieu de suivi d'origine ou le service correspondant de l'US selon le domicile du patient, doit être formellement établi en s'adressant si besoin au COREVIH (en cas d'infection par le VIH) ou au pôle de référence (hépatites) de proximité et en remettant à la personne détenue libérée les coordonnées et la date d'un rendez-vous de consultation dans un délai rapproché et cohérent avec la provision de médicaments remis ;
- il est également indispensable d'indiquer à la personne détenue les autres ressources locales utiles : centres de soins, médecins, associations, etc.

Il reste à améliorer la coordination entre les différents services et acteurs intervenant en détention (US, services pénitentiaires d'insertion et de probation, associations) pour préparer la sortie dès l'entrée en détention. Il est également important de faciliter l'accès dans les établissements pénitentiaires à des structures extérieures de soutien médicosocial (CAF, CPAM, services de domiciliation...) pour réaliser le diagnostic de chaque situation, anticiper la sortie et réinitialiser les droits sociaux (affiliation à la Sécurité sociale, CMU,

CMU-C, ALD, RSA). Certaines dispositions de la loi pénitentiaire rendent possible la domiciliation des personnes incarcérées à leur établissement pénitentiaire. Certains établissements ont établi des conventions qui permettent à des agents de la CPAM d'intervenir directement auprès des assurés sociaux. La préparation à la sortie débutée en détention peut être poursuivie à la CPAM une fois la personne libérée par exemple dans le cadre de consultations postpénales organisées dans certaines régions.

De très rares services sociaux hospitaliers ou PASS interviennent en détention, pour procéder à la réactivation des droits sociaux et continuer de traiter le dossier au sein de l'hôpital de rattachement, une fois la personne libérée. Un recensement de ces initiatives reste à faire afin de les évaluer et de réfléchir à l'intérêt d'une généralisation à l'ensemble des prisons françaises. Il faut néanmoins être particulièrement vigilant, les détenus devant à leur sortie avoir directement accès au droit commun. L'existence de dispositifs spécifiques tels les PASS ne doit pas justifier une carence d'ouverture de droits et d'accès aux soins prévus par la loi.

Des difficultés particulières sont à souligner :

- l'élaboration et le renouvellement des protocoles d'ALD ne sont pas initiés du fait de la couverture sociale complète pendant l'incarcération ;
- l'accès aux soins de ville en cas de permission de sortie ou d'aménagement de peine (dont on peut prévoir une augmentation avec la loi pénitentiaire) pose également un problème : dispense d'avance de frais, ticket modérateur.

Les COREVIH

Contexte

Les Comités de Coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH) sont des instances régionales de démocratie sanitaire originales. En effet, c'est la seule instance qui rassemble des représentants de l'ensemble des acteurs d'une même pathologie, le VIH/Sida : professionnels de santé, de l'action sociale et associations de malades et usagers du système de santé. Ils concourent ensemble à l'élaboration et au suivi des politiques régionales de santé, en même temps qu'ils participent à leur mise en œuvre. Cette coordination d'acteurs favorise la mobilisation et garantit la nécessaire réactivité.

Une part importante de l'activité des COREVIH est consacrée à la coordination de la prise en charge des patients et au recueil et l'analyse de données médico-épidémiologiques relatives aux suivis des patients infectés par le VIH. Ces données qui alimentent, par ailleurs à des fins de recherche, la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH [1] et sont transmises à l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation du ministère de la Santé.

Fin 2013, les 28 COREVIH auront tous entamé leur deuxième mandat, avec l'expérience et le recul d'une première mandature qui a permis à chacun d'affirmer sa place et de poser les bases de fonctionnement. Il s'agit maintenant pour eux de répondre aux missions qui leur sont dévolues en adaptant leurs activités pour tenir compte de l'évolution des enjeux de l'épidémie liée au VIH, de ses conséquences ainsi que de mieux affirmer leur place dans le système de gouvernance de la santé, en région et au plan national.

Missions des COREVIH

Les COREVIH ont actuellement pour missions de :

- favoriser la coordination des professionnels du soin, de l'expertise clinique et thérapeutique, du dépistage, de la prévention et de l'éducation pour la santé, de la recherche clinique et épidémiologique, de l'action sociale et médicosociale, ainsi que des associations de patients et d'usagers du système de santé ;
- participer à l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients, à l'évaluation de la prise en charge et à l'harmonisation des pratiques ;
- procéder à l'analyse des données médico-épidémiologiques relatives aux patients infectés par le VIH suivis à partir de 1989.

L'ensemble de ces missions permet l'amélioration du parcours de santé des personnes séropositives et / ou vulnérables au VIH et l'organisation de la prise en charge. Dans cette perspective, le système d'information est un outil stratégique.

Pilotage national des COREVIH et place dans la nouvelle gouvernance

Liens avec le ministère de la Santé

En 2011, un groupe de travail technique national COREVIH (GTN COREVIH) a été mis en place, sous la responsabilité de la DGOS, pour assurer le lien entre le comité de suivi du plan VIH/IST 2010-2014 piloté par la DGS et les COREVIH. Si sa mission est prioritairement la mise en œuvre du plan VIH/IST, il travaille, avec la DGOS et la DGS, sur l'amélioration des aspects structurels communs aux COREVIH. En pratique, le GTN COREVIH élabore des outils et stratégies utiles à la mise en œuvre du plan dans les régions. Il se situe à l'interface entre le comité de pilotage national du plan (COPIL) et les COREVIH qui ont ainsi un double partenariat, au niveau national, et au niveau régional avec les ARS dont le rôle est de veiller à la bonne gouvernance de ces structures (financement, postes, positionnement...).

Rattaché au comité national de suivi du plan de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014, le GTN COREVIH est constitué de vingt-deux membres désignés par le ministère de la Santé avec pour objectifs de représenter la diversité des territoires géographiques, des collègues, des métiers et des fonctions au sein des COREVIH. Le GTN COREVIH est animé conjointement par la DGOS et la DGS. Le directeur général de l'ARS de CORSE, représentant des DGARS, assure le lien avec les autres directeurs généraux. Deux présidents représentants des COREVIH au comité de pilotage du plan VIH/Sida et IST assurent le lien avec le COPIL du plan VIH/Sida et IST et le GTN COREVIH. Ils diffusent aux COREVIH les comptes rendus et les ordres du jour du GTN COREVIH et sollicitent régulièrement les COREVIH afin qu'ils fassent part de leurs difficultés de terrain et donnent leur avis sur les travaux en cours. Enfin, chaque membre GTN COREVIH peut être interpellé par les COREVIH.

Le GTN COREVIH permet de faire évoluer le dispositif COREVIH en tenant compte des contraintes du ministère de la Santé, de l'évolution des enjeux de la lutte contre le Sida et des difficultés auxquelles sont confrontées les COREVIH en région. Ce type de structure, quelle que soit sa forme, doit donc perdurer au-delà du plan VIH/IST 2010-2014.

Liens avec les ARS

En 2007, les 28 COREVIH ont été implantés pour répondre aux contextes locaux et régionaux. Actuellement, cet ancrage territorial ne recouvre pas systématiquement les contours des régions administratives. Ce manque de cohérence entre les territoires des COREVIH et les Conférences régionales de la santé et de l'autonomie (CRSA) peut conduire à fragiliser la place des COREVIH comme interlocuteurs des ARS.

En 2009, la loi HPST [30] a instauré une nouvelle gouvernance des politiques de santé en région. Deux instances de démocratie sanitaire ont été créées (CRSA et Conférence de territoire) : elles participent à l'élaboration des politiques régionales de santé et donnent leur avis sur les plans d'orientations des nouvelles ARS. Si aujourd'hui les COREVIH sont souvent considérés par les ARS comme instance de référence sur le VIH, le rôle qu'ils peuvent jouer dans l'élaboration et la mise en œuvre des politiques régionales de santé n'est définie par aucun cadre réglementaire. Leur place dépend, le plus souvent, de la nature des relations qu'ils ont instaurées avec les personnels des ARS. Les seuls liens réglementaires entre les ARS et les COREVIH sont les modalités de nomination de leurs membres et la présence de l'ARS à au moins une réunion plénière.

Afin que les ARS et les CRSA travaillent mieux avec les COREVIH, le GTN COREVIH œuvre à l'élaboration d'une charte COREVIH/ARS. Cette charte est un outil de travail dont l'objectif est de conforter, du fait de leur composition, le rôle des COREVIH comme interlocuteurs privilégiés des ARS. Ce projet est en cours de révision par les directeurs des ARS et un rendu définitif est attendu avant fin 2013. Afin de soutenir la place des COREVIH, cette charte, à l'aspect non contraignant pour les ARS, mériterait de prendre appui sur un cadre réglementaire fort.

Financement des COREVIH

Les COREVIH sont financés par la dotation nationale de financement des MIGAC. Les modalités de calculs des dotations ont été clairement définies et diffusées [31]. Elles prennent en compte aussi bien la taille du territoire du COREVIH que la file active des personnes vivant avec le VIH qui y sont suivies [32].

Répartition des budgets des COREVIH en fonction de l'exécution de leurs missions

En 2011, le montant national des crédits affectés par les ARS aux établissements-sièges des COREVIH était de 18 623 597 euros [33]. Les moyens en personnels représentaient la part la plus importante du budget des COREVIH et se répartissaient ainsi : 69 % de techniciens d'études cliniques (TEC) et ARC, 11 % de coordinateurs administratifs, 10 % de secrétaires, 5 % de coordinateurs médicaux, 5 % pour les autres postes (chargés de missions, épidémiologistes, personnels sociaux et éducatifs, etc.). Il convient de rendre plus lisible cette affectation des budgets des COREVIH afin d'éviter qu'ils ne soient comparés, sans nuances, aux crédits accordés aux autres instances de démocratie sanitaire qui ne font pas de suivi ni de recueil épidémiologique. De même, il est important de mieux valoriser les activités de recherche et d'analyse faites par les COREVIH ou les études réalisées avec les données qu'ils recueillent. Ceci passe par un envoi systématique et régulier des données semestrielles au ministère de la Santé et à l'Inserm pour l'alimentation de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) et le renforcement de l'analyse régionale des données collectées par les COREVIH ou sur leur territoire avec un soutien des laboratoires de recherche et de leurs partenaires. Enfin la répartition des budgets des COREVIH ne valorise pas le travail bénévole des membres et du fonctionnement de la démocratie sanitaire au travers de la mobilisation des acteurs (projets ou travaux des commissions).

Les difficultés d'utilisation des fonds par les COREVIH

Le manque d'autonomie financière des COREVIH vis-à-vis des directions hospitalières amène encore trop souvent des difficultés ou lourdeurs dans l'emploi des budgets telles que difficultés à recruter des salariés et ce même lorsque les postes sont financés, difficultés à engager des fonds pour la mise en place de projets ou encore, quasi-impossibilité de répondre à certains appels à projet. Une réflexion sur le statut juridique des COREVIH doit s'engager afin de faciliter l'utilisation des fonds dont ils disposent dans le cadre de leurs missions actuelles ou futures.

Évolution dans l'attribution du financement des COREVIH

La circulaire du 29 mars 2013 [34] relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé informe de l'élargissement du périmètre du FIR à dix nouvelles MIG dont celle des COREVIH. Le FIR est une des dotations dont disposent les ARS pour la réalisation de leurs missions. Il permet un « un accompagnement de la politique régionale et de renforcer la fongibilité asymétrique de son financement » au bénéfice des crédits de prévention et médicosociaux. Cela pourrait donner aux ARS la possibilité de ne pas suivre le référentiel de calcul des budgets des COREVIH et de se servir d'une partie des crédits en principe alloués au COREVIH pour financer des soins, de la prévention ou des activités médicosociales dans le domaine du VIH ou pas. Le référentiel de calcul des budgets des COREVIH [HC] a été élaboré en 2008, il n'est pas forcément mis en œuvre dans toutes les régions, mais il reste national. La circulaire du 14 mai 2013 relative aux modalités de mise en œuvre du FIR en 2013 [35] invite les ARS à appliquer les « référentiels » qui déterminent les MIG en citant explicitement les COREVIH « dès lors que les crédits FIR sont affectés au financement des actions, missions ou structures auxquelles ces modélisations et référentiels s'appliquent ». L'intégration au FIR implique une vigilance accrue pour le maintien des budgets et la valorisation des actions engagées par les COREVIH pour remplir leurs missions. Cette modification dans le financement des COREVIH devrait inciter ces derniers à renforcer leurs liens et mieux définir les modalités de travail et des objectifs communs avec les ARS.

Enfin le FIR concerne les soins, missions qui pour le VIH ne relèvent pas directement des COREVIH. Par conséquent, cet élargissement du FIR aux COREVIH mérite d'être discuté. Une analyse des effets que ce changement implique sur l'évolution des financements de chaque COREVIH devra être prochainement présentée et discutée au sein du GNT.

Vers une meilleure valorisation de l'activité des COREVIH

Activité des COREVIH

L'activité des COREVIH est valorisée au travers des rapports d'activité annuels encadrés par une circulaire qui définit le rapport-type [36]. Le plus simple à mettre en évidence est le recueil des données concernant le suivi des PVVIH puisque celles-ci doivent être transmises à l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) ainsi qu'à la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (cohorte FHDH-ANRS CO4) à des fins de recherche.

L'animation des commissions de travail et la conduite de leurs projets représentent une part toute aussi importante de l'activité des COREVIH qui est insuffisamment valorisée. Ce sont pourtant les outils les plus couramment utilisés pour coordonner les acteurs et mettre en place des actions et/ou projets. D'après le rapport national de synthèse des rapports d'activité des COREVIH 2011 rédigé par la DGOS [33], les thématiques les plus étudiées par les groupes de travail des COREVIH sont la coordination d'activités de prévention et le dépistage avec des actions de dépistage ciblées, des coopérations inter-COREVIH sur les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et les actions de sensibilisation au dépistage généralisé. La mise en place, le suivi et l'animation d'ateliers d'éducation thérapeutique, les enjeux sociaux et les accidents d'exposition au risque viral sont d'autres thèmes fréquents.

Pourtant, et ce malgré l'existence d'un cadre commun à l'ensemble des COREVIH orientant la rédaction de leurs rapports d'activités, ces derniers restent très hétérogènes.

Vers un nouveau rapport d'activité

La difficulté de valoriser au plan national l'activité des COREVIH et de tracer l'utilisation des fonds qui leur sont attribués par l'État fragilise leurs financements. En effet, le cadre législatif européen impose désormais aux États de justifier des crédits alloués au titre de «missions particulières», dont la MIG COREVIH. À cette contrainte, s'ajoute un manque de cadre pour valoriser leurs activités dans la mise en œuvre du Plan VIH/IST 2010- 2014, des recommandations d'experts et des plans régionaux.

Afin de répondre à ces enjeux, le GTN a engagé un travail appuyé par une large consultation des COREVIH en 2012, sur l'évolution des rapports d'activité des COREVIH. Sur la base d'une phase test réalisée par certains COREVIH, ce rapport, modifié et accompagné d'un guide méthodologique, s'imposera à tous les COREVIH par voie réglementaire en 2014. Ce nouveau rapport devrait :

- faciliter la rédaction du rapport annuel en proposant un support dématérialisé commun à tous;
- rendre compte de façon quantitative et standardisée des moyens (humains et matériels), des budgets et des actions du COREVIH;
- permettre de mettre en valeur la diversité des actions en proposant un modèle de fiche-action, valorisant de façon qualitative leur diversité et singularité, et la participation des COREVIH à la mise en œuvre des politiques publiques;
- favoriser l'échange d'expériences en permettant le téléchargement, accessible à tous, des actions/protocoles développés par les COREVIH;
- simplifier la synthèse annuelle des rapports d'activité, ce qui contribuera à donner des éléments précis pour le suivi du plan national VIH.

La mise en place de ce nouveau cadre est l'occasion de mieux définir et de négocier avec les ARS des choix en proposant une palette d'actions pour constituer un plan pluriannuel de travail. Dans certains cas, la place des COREVIH à l'échelle régionale pourra en être renforcée. Ce rapport d'activité devra évoluer dans le temps afin de tenir compte des

retours des COREVIH et des ARS sur son utilisation et son adéquation aux besoins ainsi que de l'évolution éventuelle des missions des COREVIH.

L'avenir des COREVIH et le parcours de soins

L'évolution des enjeux de l'épidémie du VIH et des problématiques associées nécessite d'adapter l'activité et les missions des COREVIH. La réflexion autour de nouveaux enjeux et de nouvelles missions est une préoccupation qui a conduit à initier des groupes de réflexion *via* la Société française de lutte contre le Sida (SFLS).

Un axe pour l'avenir est le renforcement des *missions de coordination du parcours de soins* des PVVIH. Cette mission est rendue nécessaire par la quasi-disparition des réseaux de soins spécifiques VIH, la difficulté d'acteurs comme les associations à être financés et l'incitation par la loi HPST d'une prise en charge ambulatoire extra-hospitalière des personnes vivant avec une maladie chronique. Au-delà du recensement et de la mise en lien des acteurs, la prise en charge sur l'ensemble d'un territoire nécessite de renforcer les liens et les partages de compétences entre médecine de ville, hôpitaux de proximité et centres spécialisés : informations sur l'offre de soins, promotion et coordination de l'évolution du dépistage sur le territoire, coordination des prises en charge des accidents d'exposition (AES), aide et diversification à la prise en charge des files actives de patients VIH, programmes ETP et aide à l'auto-évaluation quadri annuelle, promotion de la prise en charge de la santé sexuelle.

Les COREVIH doivent assurer l'équité dans *la prise en charge médicosociale et psychologique, d'accès égal sur tout le territoire*. Ceci est particulièrement important dans l'accompagnement des hôpitaux généraux où en dépit de files actives modestes pour certains, les besoins sont importants pour la prise en charge. Il est essentiel que les COREVIH leur permettent le recueil ainsi que l'accès aux données épidémiologiques pour faciliter les échanges et la remontée des problèmes spécifiques. Ils sont demandeurs également d'un accès à des spécialités ou des modes de prise en charge individualisés comme l'éducation thérapeutique en favorisant la mise à disposition de professionnels de santé, la mise en œuvre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifiques ou d'accès facilité, l'investissement dans la formation médicale continue.

Les COREVIH vont être amenés également à s'impliquer dans *la lutte contre le cancer*, pathologies qui sont particulièrement fréquentes dans la population des PVVIH, en mettant en place une collaboration étroite avec les réseaux Cancer à l'échelon de chacune des régions par la mise en place de RCP Cancer VIH en relais de la RCP nationale en cours de mise en place et soutenue par l'Institut national du cancer (*cf.* chapitre «Cancers»).

Les COREVIH devraient aussi participer à la promotion et coordination des *actions de prévention pour favoriser le «bien vieillir»*, et l'autonomie des personnes le plus longtemps possible en prenant en compte les dimensions sociales et environnementales en travaillant en particulier avec des réseaux de soins d'autres pathologies. Ce type de coordination pourrait s'inspirer d'expériences déjà menées avec certaines maladies chroniques et les plateformes de soins de proximité. Ceci permettrait une meilleure organisation des soins centrée autour des besoins des personnes, en particulier dans la prise en charge des comorbidités très fréquentes chez les PVVIH.

Un renforcement des missions des COREVIH sur *l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins* pourrait être préconisé, ainsi que *l'évaluation de la prise en charge et l'harmonisation des pratiques*. La participation des COREVIH dans le DPC des professionnels de santé, est d'autant plus importante qu'elle est en pleine adéquation avec les missions qui leur sont dévolues d'amélioration de la qualité et de la prise en charge. Obligation pour chaque professionnel de santé depuis le 1^{er} janvier 2013 (art L. 4133-1 de la loi HPST), le DPC pourrait constituer un tremplin pour la prise en charge du VIH coordonnée ville-hôpital.

L'avenir des COREVIH est lié à la définition de leur futur rôle, qui pourrait évoluer de la coordination des acteurs à un rôle plus opérationnel vers les patients. Dès lors, on peut dessiner plusieurs axes pour l'avenir des COREVIH en fonction des contextes régionaux :

- évolution vers un élargissement de la prise en charge d'autres pathologies comme les hépatites virales et/ou une approche de prise en charge de la santé sexuelle;
- renforcement des missions VIH, en particulier dans la coordination du parcours de soins des personnes vivant avec le VIH vers une prise en charge de cette pathologie chronique avec ses spécificités, ses comorbidités particulièrement fréquentes (prévention des complications cardiovasculaires, métaboliques, osseuses ou cancéreuses);
- tout en conservant et en assurant ses missions de base telles que définies à l'origine.

Quelles que soient les évolutions des missions des COREVIH, le modèle de financement doit les prendre en compte. Le GTN COREVIH doit être associé à toutes ces réflexions sur l'évolution du modèle de financement. Il est possible d'obtenir d'autres financements que le FIR.

Les métiers des COREVIH

Une meilleure définition et une évolution des métiers des COREVIH répondraient à une extension de leurs missions et permettraient une amélioration du fonctionnement de la démocratie sanitaire (mise à disposition du temps de travail salarié auprès des membres bénévoles). Il s'agit en particulier des métiers de coordinateurs, des coordinateurs médicaux et des TECs. Ces postes ont évolué ou se sont construits progressivement depuis la mise place des COREVIH. Il serait donc pertinent de mener aujourd'hui un travail sur les profils et les missions de ces postes en adéquation avec l'évolution des règles budgétaires. Une réflexion sur les métiers dans les COREVIH doit s'engager. Elle devra associer tous les corps de métiers, les membres des COREVIH et être conduite au sein du GTN COREVIH.

Le groupe d'experts recommande :

Parcours de soins et de santé

- **organiser un bilan annuel de synthèse hospitalier qui doit permettre de définir le parcours de soins et de santé personnalisé du patient;**
- **étendre à toutes les régions la possibilité de fractionner en plusieurs séquences le bilan de synthèse annuel en maintenant une tarification d'une seule séance d'hôpital de jour (HDJ);**
- **créer, en dehors des situations où le bilan de synthèse annuel recommandé en HDJ, un acte « consultation longue » intermédiaire entre l'acte de consultation externe et celui d'hospitalisation de jour;**
- **valoriser les interventions paramédicales : diététiciennes, psychologues infirmiers d'ETP dans la prise en charge globale des patients;**
- **développer un effort de formation initiale et continue en direction des médecins de ville pour les aider à remplir les missions de soins de santé primaires, et les missions avancées définies par le consensus formalisé de 2009 notamment le dépistage;**
- **favoriser la prise en charge alternée avec le médecin généraliste notamment dans la prise en charge des comorbidités, des facteurs de risque. Dans ce cadre, la mise en place d'une tarification de consultation longue est à créer;**
- **promouvoir une réflexion institutionnelle sur le parcours de soins personnalisé du patient vivant avec le VIH incluant la situation de certains patients suivis exclusivement en ville et dont il convient d'assurer la qualité de la prise en charge;**
- **développer des partenariats entre les associations et les structures du système de santé pour améliorer le parcours de santé des personnes vivant avec le VIH.**

COREVIH

En ce qui concerne l'organisation nationale et territoriale :

- maintenir à la fin du Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 une structure de lien fort entre le ministère de Santé et le réseau des COREVIH représenté par le groupe de travail technique national (GTN) COREVIH;
- revoir le découpage territorial des COREVIH pour qu'il soit cohérent avec l'organisation régionale de la santé introduite par la loi HPST;
- engager au sein du GTN COREVIH une réflexion sur les définitions des métiers des COREVIH et les besoins en associant tous les corps de métiers et les membres des COREVIH;
- renforcer le cadre réglementaire qui définit les relations entre les COREVIH, les ARS et autres instances de démocratie sanitaire régionales;
- engager une réflexion sur le rôle des COREVIH en tant qu'opérateur sur le terrain en l'absence d'autres acteurs pour les réaliser;
- utiliser le nouveau rapport d'activité pour négocier entre les COREVIH et les ARS un plan d'action pluriannuel et de le faire évoluer en correspondance avec les enjeux et les missions des COREVIH;
- poursuivre l'analyse régionale des données collectées par les COREVIH sur leur territoire.

En ce qui concerne le financement :

- garantir que le mode de financement des COREVIH au sein du FIR soit cohérent avec leurs missions;
- d'engager une réflexion par le GTN COREVIH sur le statut juridique et le modèle de financement des COREVIH pour faciliter l'utilisation des fonds dont ils disposent dans le cadre de leurs missions actuelles ou futures.

Filières d'aval

- favoriser pour les personnes vivant avec le VIH et le nécessitant leur accueil dans les SSR, dans la filière gériatrique (USLD, EPHAD) et le secteur médico-social (MAS);
- assurer une prise en charge coordonnée des personnes vivant avec le VIH entre les personnels des filières d'aval et les services référents;
- renforcer les liens médico-administratifs dans les filières d'aval pour une meilleure efficacité des prises en charge.

Soins dans les lieux de privation de liberté

- systématiser et renouveler la proposition de dépistage en cours de l'incarcération;
- expérimenter et évaluer les autotests dans le dépistage dans les établissements pénitentiaires;
- favoriser l'accompagnement des usagers de drogues en prison par les spécialistes de la prise en charge des addictions (Csapa de référence et élargissement à la prison du rôle des Caarud) pour assurer la continuité des soins;
- respecter le principe d'équivalence avec le milieu ouvert pour les mesures de prévention et de réduction des risques;
- faciliter chez les personnes vivant avec le VIH, l'application de la loi sur l'aménagement et la suspension de peine pour raisons médicales.

RÉFÉRENCES

1. INSERM U943, FHDH. Retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) – février 2013. URL : http://www.ccde.fr/_fold/fi-1364308704-649.pdf
2. Vivre avec le VIH : Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebdo 2013 ; (26-27) ; 283-324.
3. Haute Autorité de santé. Promouvoir les parcours de soins personnalisés pour les maladies chroniques. Communiqué de presse, 15 mai 2012. URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1247611/fr/promouvoir-les-parcours-de-soins-personnalisés-pour-les-malades-chroniques
4. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des soins. Circulaire n° DHOS/M2A/DGS/RI2/2007/415 du 19 novembre 2007 relative à la tarification d'un GHS au bilan de synthèse annuel dans la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH). URL : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-12/a0120089.htm>
5. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Circulaire N° DGOS/R1/2012/DGOS/R1/131 du 16 mars 2012 relative à la campagne tarifaire 2012 des établissements de santé. URL : [circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/04/cir_34989.pdf](http://www.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/04/cir_34989.pdf)
6. Brunn M, Chvrreuil K. Prise en charge des patients atteints de maladies chroniques. Concepts, évaluations et enseignements internationaux. Santé publique 2013 ; 25 : 87-94.
7. Direction générale de la Santé Circulaire DGS/DH n° 96-494 du 5 août 1996 relative à l'amélioration des liaisons entre les services de médecine et les services et établissements psychiatriques et au développement de la prévention de la transmission du VIH parmi les patients en milieu psychiatrique. BO du Ministère chargé de la Santé n°96/32 : 419-422
8. Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de lutte contre le Sida. Consensus formalisé : Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville. Paris : SPULF, SFLS ; 2009. 115 p. URL : www.infectiologie.com/site/medias/.../consensus/VIH_ville-long.pdf
9. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014. Communiqué de presse. URL : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-de-lutte-contre-le-vih-sida-et-les-ist-2010-2014.html>
10. Direction générale de la Santé. Circulaire DGS-RI2/DHOS n° E2-238 du 15 juin 2007 relative aux missions des établissements de santé en matière d'éducation thérapeutique et de prévention dans le champ de la sexualité chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). BO N° 2007-7, annonce N°153. URL : www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-07/a0070153.htm
11. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Circulaire n° DHOS/E2/F/MT2A/2008/236 du 16 juillet 2008 relative au financement de la mission d'intérêt général (MIG) «actions de prévention et d'éducation thérapeutique relatives aux maladies chroniques» et portant sur la mise en place d'un suivi de l'activité d'éducation thérapeutique dans les établissements de santé. www.sante.gouv.fr/circulaire-nodhos-e2-f-mt2a-2008-236.html
12. République française. Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation. JORF no0178 du 4 août 2010, page 14399, texte no31. URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022664592&dateTexte=&categorieLien=id>
13. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Décrets 2008-376 et 2008-377 du 17 avril 2008 relatifs aux conditions d'implantation de l'activité SSR et aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de SSR et circulaire n°305 du 3 octobre 2008 relative aux décrets du 17 avril 2008. URL : www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2008/08-10/ste_20080010_0100_0116.pdf
14. Direction générale de la Santé. Étude sur les dispositifs d'hébergement créés dans le champ du VIH et accueillant des personnes atteintes du VIH-Sida ou d'une autre pathologie chronique lourde et en état de fragilité psychologique et/ou sociale, Paris : DGS ; 2010. 173 p. URL : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Hebergement_VIH_rapport_d_etude.pdf
15. Schéma régional de l'organisation des soins. SSR arrêté du 18 décembre 2009. Cahiers des charges 2009 annexés aux SROS SSR, arrêté du 18 décembre 2009
16. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K et al. Aging and infectious diseases : Workshop on HIV Infection and Aging : What Is Known and Future Research Directions. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 542-553
17. Õnon NF, Overton ET. A review of premature frailty in HIV-infected persons ; another manifestation of HIV-related accelerated aging. Curr Aging Sci. 2011 ; 4 : 33-41.
18. Desequelles A, Gotman A, Micheau J, Molière E. Étude sur la prise en charge des personnes vieillissantes vivant avec le VIH/Sida. Synthèse. Paris ; DGS ; 2013. 14 p. URL : www.pleinsens.fr/motscles/publications/dgs
19. AIDES Conférence de consensus communautaire sur le vieillissement des personnes vivant avec le VIH. Paris : AIDES ; 2013

20. République française. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées. JORF no36 du 12 février 2005 page 2353, texte no1. URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000809647&dateTexte=&categorieLien=id>
21. Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M et al. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. BEH 2012 (10-11) : 131-134.
22. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conférence de consensus. Intervention du médecin auprès des personnes en garde à vue. Texte des recommandations. Paris : ANAES; 2004. 44 p. URL : www.has-sante.fr/.../c.../garde-a-vue-recommandations-version-longuepdf
23. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DPM/CT/DH/DLPAJ DEF/GEND n° 99-677 du 7 décembre 1999 relative au dispositif sanitaire mis en place dans les centres de rétention administrative. URL : www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-02/a0020199.htm
24. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Annexe V : Lettre DGS du 17 août 2009 aux directeurs DDASS et directeurs ARH relative aux personnes étrangères placées en centre de rétention et souffrant de pathologies graves. URL : www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11.../ste_20110005_0100_0086.pdf
25. Ministère des Affaires sociales et de la Santé, ministère de la Justice. Circulaire interministérielle no27 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous-main de justice. URL : circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir_36019.pdf
26. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. État des lieux et recommandations sur l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Enquête nationale auprès des professionnels de santé sur les conditions de réalisation de l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Paris : INPES; 2012. 89 p. URL : www.inpes.sante.fr/30000/pdf/sante-penitentiaire.pdf
27. République française. Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 Relative à la santé publique et à la protection sociale; JORF n°15 du 19 janvier 1994 page 960.
28. Brahmy B. Difficultés de la prise en charge médicale des personnes placées sous main de justice. Rev Prat 2013; 63 : 93-6
29. République française. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JORF du 5 mars 2002 page 4118, texte n°1.
30. République française. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF n°0167 du 22 juillet 2009 page 12184, texte n°1.
31. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie applicable au 1^{er} mars 2013. Paris : ATIH; 2013. 147 p. URL : <http://www.atih.sante.fr/?id=00024000B9FF>
32. Ministère de la Santé et des Sports. Instruction du 23 avril 2009 relative au financement des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH). URL : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_23_04_2009_financement.pdf
33. COREVIH. Synthèse du rapport d'activité 2011 des COREVIH. Document ppt. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_rapport_activite_COREVIH_2011.pdf
34. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Circulaire N° DGOS/R1/2013/144 du 29 mars 2013 relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé. URL : circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/04/cir_36776.pdf
35. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Circulaire N° SG/2013/195 du 14 mai 2013 relative aux modalités de mise en œuvre du fonds d'intervention régional en 2013 : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/05/cir_37004.pdf
36. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire n° DHOS/E2/DGS/SD6A/2007/25 du 17 janvier 2007 relative aux modalités de mise en place des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. URL : circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_3709.pdf

16

Conditions de vie pour un succès thérapeutique

Introduction

Les multithérapies permettent aujourd'hui à la plupart des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), en particulier lorsque la prise en charge a été initiée tôt, de retrouver ou conserver un bon état de santé, de ramener le risque de décès à des niveaux proches de celui des personnes séronégatives, de réduire le risque de complications lié à l'infection et ceci à long terme. Si le traitement antirétroviral a un bénéfice indéniable sur l'état immunitaire, il ne permet pas pour autant de résoudre toutes les difficultés auxquelles sont confrontées les PVVIH : problèmes de revenus, d'emploi, de logement, de relation avec les autres, de révélation du statut sérologique ou de vie affective et sexuelle.

La prise en charge doit dépasser les seuls aspects biomédicaux pour prendre en compte l'individu dans sa globalité, plus encore qu'avant compte tenu de l'évolution des caractéristiques des PVVIH, illustrée par les données des enquêtes VESPA 1 et 2. La santé «globale», qui implique le retour à une vie professionnelle, sociale, affective, et des capacités de se projeter dans l'avenir doit rester l'objectif commun de tous les acteurs médicaux, sanitaires ou associatifs.

Enjeux éthiques et sociétaux de la prise en charge, droits fondamentaux

Un trait majeur de l'«exceptionnalisme» de la lutte contre le Sida réside dans la place prise par les personnes et les communautés atteintes dans l'élaboration de la réponse à l'épidémie. Leur rôle déterminant et sans précédent a bouleversé les représentations habituelles de la séparation entre savants-médecins-experts et patients-profanes-sujets passifs, et transformé les rapports des malades à la maladie, à l'institution médicale et à la société. À l'ère des traitements efficaces, cependant, la relative normalisation de la réponse médicale et une certaine banalisation des enjeux au sein de la société interrogent les acquis et soulèvent des points de vigilance.

Le rôle pionnier de la lutte contre le Sida

L'action des PVVIH, affirmée dès 1983 dans les «principes de Denver» [1], a été portée par un mouvement associatif puissant et diversifié, combinant autosupport, activisme thérapeutique et politique. Elle a redéfini le rôle du malade en affirmant la légitimité de son expertise de la maladie, rééquilibré la relation patient-médecin, imposé la présence et la participation directe des personnes atteintes et de leurs organisations dans le processus de la recherche scientifique et médicale, dans l'élaboration des politiques publiques de santé et dans l'organisation de la prise en charge et des soins. Elle a ainsi profondément changé la pensée, la pratique médicale et sanitaire et conduit à l'adoption d'un ensemble de droits protecteurs de l'autonomie du patient et de principes de démocratie sanitaire aujourd'hui garantis par la loi.

L'évolution du contexte, des enjeux et des moyens de la lutte contre le Sida à l'ère des traitements efficaces

Les progrès de la prise en charge médicale ont renversé le pronostic de l'infection, chronisé son cours et restauré les perspectives de vie des personnes atteintes. Ce bouleversement a reconfiguré les enjeux et les modalités de la lutte contre le Sida.

Sur le plan des représentations sociales, le VIH/Sida est sorti du registre de l'urgence pour devenir, dans l'opinion commune, une préoccupation plus lointaine et abstraite [2], un problème planétaire durable parmi d'autres, en attente de solutions avant tout médicales et techniques. Le désinvestissement médiatique est patent et le portage politique moins soutenu.

La mobilisation des PVVIH et des associations communautaires s'est affaiblie en termes de diversité et d'engagement bénévole. Elle s'est de plus professionnalisée sous l'effet de la complexification de la prise en charge médicale et sociale ainsi que du travail de prévention.

Le rôle des techniques scientifiques et médicales est devenu prépondérant sous l'effet de stratégies de dépistage et d'initiation de plus en plus précoce de traitements de plus en plus performants, de la redéfinition des stratégies de prévention intégrant des outils biomédicaux et des perspectives ouvertes par la recherche.

La banalisation du VIH n'en fait pas pour autant une maladie banale : l'enjeu de maintenir une approche globale

En dépit d'une certaine normalisation, l'infection par le VIH n'est pas devenue une maladie comme les autres, tant sur le plan sociétal (stigmatisation, discriminations) que sur celui des problématiques sociales indissociables de l'épidémie (sociologie des PVVIH et des populations les plus exposées, facteurs de vulnérabilité, besoins d'accompagnement social). Maintenir une approche véritablement globale dans la relation thérapeutique est essentiel dans un contexte où la puissance indéniable des traitements peut favoriser des formes d'«illusion technologique» et reléguer au second plan la prise en compte des éléments extra-médicaux.

Ne pas réduire les personnes à leur pathologie

L'importance légitimement accordée à mesurer et optimiser l'efficacité des traitements pour atteindre les objectifs thérapeutiques de suppression virale ne doit cependant pas conduire médecin ou patient à ne se focaliser que sur les aspects techniques du traitement et les résultats biologiques. Parler de «patient VIH», dire d'une personne qu'elle est «contrôlée» ou qu'elle «n'atteint pas les objectifs» est fréquent dans le milieu soignant (et parfois associatif). Ce jargon interroge en tant que symptôme d'une relation thérapeutique qui risque de se déshumaniser si elle se réduit à gérer un niveau de charge virale et si l'irréductible singularité de chaque expérience individuelle s'efface devant des objectifs et des mesures chiffrées.

Promouvoir l'autonomie des personnes

La lutte contre le Sida a mis en question l'asymétrie de savoir et de pouvoir entre patient et médecin, et pensé les conditions d'un rééquilibrage de leur relation au profit de l'autonomie du patient dans la prise des décisions médicales le concernant. La loi du 4 mars 2002 a consacré cette autonomie en instituant au fondement de la relation médicale le recueil du consentement ou de la volonté du patient préalablement à tout acte médical ou de soins et en a précisé les conditions (Code de la santé publique, art. L. 1111-4, L. 1111-2 et R. 4127-36). Médecins et associations doivent continuer à pratiquer et promouvoir la culture d'«empowerment», qu'on pourrait définir comme «le renforcement des capacités à prendre soin de soi et à agir pour sa santé».

Assurer le partage de l'information et du savoir avec les personnes concernées

Assurer le partage de l'information et du savoir avec les personnes concernées, considérant qu'elles seront capables d'en apprécier la portée et les limites, est au fondement de l'avancée démocratique induite par la lutte contre le Sida à travers le modèle du «malade acteur de sa maladie». Il est essentiel que les PVVIH soient informées de l'ensemble des options thérapeutiques et/ou préventives qui s'offrent à elles, en présentant le plus objectivement possible leurs avantages et leurs inconvénients. Cela requiert du praticien une attention particulière aux modalités d'information du patient et à la qualité de l'écoute et du dialogue à instaurer avec lui pour favoriser son autonomie de décision.

Garantir le respect de la confidentialité et du secret professionnel

L'infection par le VIH demeure une pathologie fortement stigmatisée et souvent vécue dans le secret. Dans une enquête de 2012 [3], près de 40 % des personnes interrogées déclaraient que leur séropositivité avait déjà été révélée sans leur consentement, y compris par des professionnels de santé pourtant soumis à la législation relative au secret professionnel. Le secret médical appliqué à l'infection par le VIH est parfois remis en cause dans son principe même [4], alors que l'état de santé est un élément de la vie privée, protégée par l'article 9 du Code civil et par de nombreuses dispositions législatives et réglementaires, et que l'infection par le VIH ne fait en aucun cas exception aux différentes règles [5]. La fréquence des dérives incite l'ensemble des acteurs à rester attentifs et mobilisés pour assurer le respect effectif de la confidentialité et du secret médical et professionnel.

Lutte contre les discriminations***Lutter contre la sérophobie******Lutter contre la stigmatisation en changeant l'image des PVVIH dans le public et les communautés***

Les efforts dans la lutte contre la stigmatisation et la discrimination des PVVIH sont à poursuivre sans relâche car leur rejet reste fort, y compris au sein des communautés les plus touchées, notamment en raison du caractère sexuellement transmissible de l'infection par le VIH. Révéler son statut sérologique rend souvent impossible toute relation sexuelle et toute relation amoureuse. À titre d'exemple, en 2010, seul 12 % des jeunes franciliens déclaraient qu'ils accepteraient d'avoir des rapports sexuels protégés par le préservatif avec une personne séropositive [2]. Cet état de fait est délétère non seulement en termes d'image de soi mais également en termes d'adoption de comportements préventifs.

L'enquête VESPA 2 souligne qu'un des aspects majeurs de la vie avec le VIH est l'isolement [6]. Communiquer d'une façon plus conforme à la réalité de la vie avec le VIH aujourd'hui, et aux données documentées sur les nouvelles stratégies de prévention, permettrait de repositionner les PVVIH en dehors de la représentation d'un risque envahissant de transmission du VIH. Il s'agit aussi de les libérer de ce poids de la transmission, central dans leur expérience de vie, en ouvrant, au sein des couples sérodifférents, la perspective de relations sexuelles sans préservatif sous réserve de certaines conditions (traitement efficace depuis plus de 6 mois, observance au traitement, vérification régulière de l'absence d'autres IST), après discussion avec le ou la partenaire.

Disposer de cette information est un facteur important de qualité de vie, en réduisant la peur de transmettre et en réassurant dans une sexualité parfois abandonnée. Cela favorise également la normalisation des couples sérodifférents, en leur permettant de se considérer comme des couples comme les autres, au sein desquels le VIH peut prendre une place moins disproportionnée.

Ainsi que le soulignait le Conseil national du Sida dans son avis du 9 avril 2009, sans omettre les autres dimensions de la lutte contre la sérophobie, intégrer l'usage du traitement dans la palette des outils préventifs est «susceptible de modifier les perceptions sociales de la maladie. Une part des phénomènes de stigmatisation et de discrimination à l'égard des PVVIH s'explique par les peurs projetées sur les personnes séropositives, per-

ques comme vecteur de la contamination.» C'est aussi une façon de valoriser la démarche du dépistage, et d'y inciter des personnes qui ignorent leur statut sérologique, et sont de ce fait à risque de transmettre.

C'est pourquoi le groupe d'experts recommande de renouveler la communication et la diffusion de l'information sur le VIH en fonction des données récentes de la recherche, afin de modifier le regard porté sur les PVVIH. Il s'agit, notamment, d'informer sur l'intérêt préventif du traitement afin de contribuer à ce qu'elles ne soient plus perçues uniquement comme des sources de contamination potentielles, mais comme des partenaires sexuels, des partenaires de vie, des parents. Cette mission incombe à tous les acteurs du champ du VIH avec le soutien des pouvoirs publics.

Inscrire l'état de santé dans le Code pénal

Selon les faits et leur qualification, un acte commis en raison de l'état de santé d'une personne, notamment lié à la séropositivité au VIH (atteintes volontaires aux personnes ou à leur intégrité physique ou psychique – menaces, injures, diffamation) n'est pas toujours incriminé ni ne donne lieu à sanctions. L'absence du critère aggravant lié à «l'état de santé» constitue un vide juridique mais aussi une incohérence du droit qui nie le préjudice et ne permet pas aux victimes de se défendre. Le groupe d'experts recommande au législateur d'introduire une circonstance aggravante à raison de l'état de santé dans le Code pénal.

Lever l'interdiction de soins funéraires de conservation

Depuis de nombreuses années, les associations dénoncent l'interdiction de pratiquer des soins funéraires de conservation en cas de décès de personnes vivant avec le VIH et/ou une hépatite virale. Bien qu'aucun cas de transmission du VIH à un professionnel des soins funéraires dans le cadre de son activité n'ait été rapporté, cette interdiction prévaut depuis 1986 [7]. Cette interdiction entraîne un sentiment de fausse sécurité pour les professionnels des soins funéraires, alors que l'application des précautions universelles pour tous les corps est pertinente. Elle est vécue comme discriminante et complique l'accès au corps après le décès pour les proches des défunts, contribuant à empêcher leur travail de deuil. Les associations dénoncent également le défaut d'information des professionnels de santé. Dans un avis adopté en décembre 2012, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé, dans le même sens que le Conseil national du Sida (CNS), la levée de cette interdiction des soins de thanatopraxie. Le HCSP a assorti ce principe d'un certain nombre de conditions [8], notamment l'obligation de réaliser les soins de thanatopraxie dans des locaux spécifiques et adaptés. Le groupe d'experts demande aux pouvoirs publics de suivre au plus vite ces recommandations permettant ainsi de lever cette interdiction et de mieux informer les professionnels.

Pénalisation de la transmission du VIH

Les recommandations internationales relatives au VIH/Sida et aux droits de l'homme émises par l'Onusida [9], réaffirmées récemment à l'occasion d'une Commission relative au droit et au VIH [10], stipulent que les législations nationales ne devraient pas prévoir d'infractions spécifiques à la transmission du VIH, et ne devraient réserver l'application de la législation générale qu'à des cas exceptionnels dans lesquels l'intention de transmettre a pu être établie. De façon plus générale, l'instance recommande aux États de réformer leur législation, civile et pénale, afin de la conformer aux stipulations des traités internationaux proscrivant toute discrimination fondée sur l'état de santé.

La législation française ne comporte pas de dispositions spécifiques concernant la transmission du VIH, mais plus d'une quinzaine de condamnations ont été prononcées, selon une jurisprudence constante, au titre de l'article 222-15 du Code pénal définissant le délit d'administration de substances nuisibles. Cette qualification ne requiert que deux conditions : qu'il y ait une transmission effective du virus (et non une simple prise de risque) et que l'auteur présumé connaisse sa séropositivité et l'ait cachée ou tue à son partenaire.

Le Conseil national du Sida (CNS), dans son avis du 27 avril 2006, s'est interrogé sur la contradiction existant entre la notion de «responsabilité partagée», sur laquelle s'est construit le modèle préventif de la lutte contre le VIH, et la notion de responsabilité en

matière pénale, au terme de laquelle la responsabilité de la transmission est exclusivement imputable au comportement de la personne infectée. Le CNS et de nombreuses associations ont également souligné le risque que ces affaires pénales renforcent la stigmatisation des PVVIH, et incitent par ailleurs certaines personnes à ne pas chercher à connaître leur statut sérologique, pour se mettre à l'abri de poursuites. Il est souhaitable que le CNS, au regard des affaires jugées depuis 2006, procède à un nouvel état des lieux et actualise ses recommandations.

Améliorer l'accès au crédit des personnes vivant avec le VIH

La question de l'accès au crédit se pose avec une acuité particulière pour les PVVIH. Elles sont considérées comme en situation de risque de santé aggravé pour la souscription de l'assurance emprunteur qui conditionne l'obtention du prêt. Une démarche engagée depuis 1991 a abouti à la convention AERAS « S'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé », laquelle a permis de faire progresser l'accès à l'assurance et au crédit pour ces personnes, en particulier pour les crédits à la consommation.

Toutefois, l'accès à l'emprunt professionnel ou immobilier reste très difficile pour les PVVIH alors même que le bénéfice des trithérapies sur le pronostic est documenté : *« L'efficacité à long terme et continue des ART conduit à une espérance de vie suffisamment longue pour garantir un emprunt-logement par beaucoup de personnes séropositives »*, conclut une étude européenne multicentrique récente [11].

Dans tous les cas, ce parcours AERAS est vécu de manière extrêmement négative. L'absence de formulaire générique, la diversité des pièces et données médicales demandées, la grande variabilité des réponses apportées, la pratique illégale d'une majoration de taux d'emprunt en cas de subrogation d'assurance, etc., découragent fortement les personnes à s'engager dans cette démarche. De plus, la fréquence des limitations d'assurance (exclusion de garantie de la perte totale et irréversible d'autonomie), l'application de surprimes (mêmes écrêtées) et la limite des montants accessibles, constituent des freins majeurs à l'accès au crédit. Les engagements des parties intéressées à améliorer leurs pratiques et à prendre en compte davantage les avancées médicales sont insuffisants.

Le groupe d'experts recommande au législateur, dans le cadre du dispositif prévu par la convention AERAS, de faire d'avantage prendre en compte par les assureurs l'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH en vue d'une mutualisation des risques plus adaptée à la réalité. Il conviendrait notamment de limiter les surprimes fréquemment pratiquées, d'intégrer dans les risques couverts la perte totale et irréversible de l'autonomie (PTIA) et de simplifier les démarches, en mettant notamment en place un formulaire unique pour les demandes de données médicales.

Lutter contre les refus de soins

Selon l'article L. 1110-3 du Code de la santé publique, aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention et aux soins, sous peine de sanctions civiles ou pénales. Ce principe est étendu aux bénéficiaires de la CMU-C et de l'aide médicale d'État (AME) depuis 2009. Les ordres professionnels peuvent aussi être saisis de ces pratiques.

En dépit de cette interdiction, les PVVIH se voient encore trop souvent opposer des refus de soins, directs ou déguisés (report du rendez-vous à échéance lointaine ou à des heures tardives...), fréquents, car elles peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exclusion : leur pathologie, leur orientation sexuelle, réelle ou supposée, leur identité de genre, leur apparence, leur nationalité réelle ou supposée, et le fait qu'elles relèvent de la CMU-C ou de l'AME, notamment en Île-de-France et dans les grandes villes [12].

Les outils dont on dispose sont limités et peu efficaces : le conciliateur de chaque CPAM peut intervenir sur signalement d'un bénéficiaire, effectuer une instruction auprès des deux parties et aider le plaignant dans ses démarches. Selon le dernier bilan, le nombre de signalements parvenus aux CPAM a doublé entre 2010 et 2011. En juillet 2011, la convention médicale signée entre l'Assurance-maladie et les syndicats de médecins libéraux s'est

emparée de cette question, donnant aux partenaires conventionnels un rôle d'analyse des plaintes. Le défenseur des droits peut aussi intervenir sur ce registre. En pratique, les outils à disposition sont peu utilisés. L'une des difficultés tient aux moyens de preuve, très difficiles à réunir.

C'est pourquoi le groupe d'experts rappelle qu'il existe à ce titre des recommandations de la Conférence nationale de la santé qu'il conviendrait de suivre.

Conditions de vie des personnes vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011

Les PVVIH cumulent les difficultés liées à la maladie et celles qui résultent de processus sociaux plus généraux, en termes de revenu, d'accès à l'emploi, de conditions de vie, et pour les étrangers, de droit au séjour, au travail et aux soins. Malgré une amélioration de l'efficacité des traitements qui limite le retentissement de la maladie sur l'état de santé, leur situation sociale ne s'est pas ou peu améliorée.

Une population hétérogène en ancienneté, en âge, en traits sociaux (VESPA 2)

Réalisée en 2011 auprès de 3 022 personnes suivies dans 73 services d'hôpitaux de Métropole ayant une file active de plus de 100 patients, l'enquête ANRS-VESPA 2 [6] apporte des informations généralisables à l'ensemble des PVVIH médicalement suivies et permet une comparaison avec les données de VESPA 1 (2003). Elle met en exergue une hétérogénéité sociale résultant à la fois de l'épidémiologie de la maladie au cours du temps (baisse de la part des usagers de drogues, augmentation des immigrés d'Afrique subsaharienne, par exemple) et des traits démographiques et sociaux des populations touchées.

Les HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes) : ils représentent 40 % des PVVIH, avec une large diversité sociale et démographique.

Les immigrés (personnes nées étrangères à l'étranger et résidant en France) : la part des migrants africains croît au sein de la population des PVVIH, marquée par un déséquilibre femmes/hommes, une immigration récente au moment du diagnostic, un cumul de difficultés sociales en termes d'accès au marché du travail et aux ressources et une concentration pour les deux tiers en Île-de-France. Parmi eux, le délai entre l'arrivée en France et le diagnostic est relativement court (en médiane, 1 an pour les femmes et 2 ans pour les hommes). Ainsi le diagnostic survient-il à un moment de vulnérabilité lié aux difficultés administratives, aux difficultés d'accès au marché du travail, à une activité dans des emplois peu qualifiés quand elle existe et à un faible niveau de ressources. Une proportion élevée des PVVIH de ce groupe rapporte des privations pour des besoins fondamentaux : se nourrir, se loger, se chauffer, etc. L'accès à des emplois stables est crucial pour cette population jeune (en particulier les femmes), souvent peu qualifiée.

Les personnes ayant une histoire d'usage de drogues par injection : avec la quasi-disparition des nouveaux cas chez les usagers de drogues, cette population a une longue ancienneté de vie avec le VIH (22 ans d'ancienneté du diagnostic) et un fort taux de co-infection VHC (87 %). Ces personnes ont été infectées jeunes, au début de l'épidémie, et n'ont bénéficié des premières trithérapies qu'après une longue période sans traitement. Leur situation sociale est marquée par l'invalidité, un faible taux d'activité, des ressources faibles venant principalement des minima sociaux et un haut niveau de privations alimentaires surtout chez les femmes. Elle semble s'être détériorée depuis 2003.

Entre 2003 et 2011, on constate une amélioration de l'état de santé VIH, mais des évolutions socio-économiques modestes

L'enquête Mortalité 2010 a montré une baisse marquée de la mortalité par rapport à l'enquête de 2005, en particulier une baisse de la part des causes de décès directement liées au VIH. De même, VESPA 2 montre une amélioration de l'état de santé lié au VIH, avec

plus de 90 % des personnes suivies sous traitement ARV, une augmentation de celles ayant plus de 500 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies. Les résultats médicaux sont peu hétérogènes chez les personnes suivies, résultant de l'efficacité des traitements et de l'homogénéité de la prise en charge.

En revanche, les évolutions de la situation socio-économique sont modestes entre 2003 et 2011. Le taux d'activité (actifs et chômeurs en recherche d'emploi) augmente, avec une progression de 3 points des personnes en emploi, de 2 points du chômage et une baisse de 2 points de l'invalidité. Si le groupe des HSH séropositifs recouvre tout l'éventail des catégories sociales, dans les autres groupes de personnes atteintes, ouvriers et employés constituent les catégories les plus nombreuses, et sont particulièrement exposés aux conditions de travail difficiles et aux emplois précaires. En termes de conditions de vie appréhendées par des indicateurs classiques de l'INSEE, les difficultés financières tendent à s'accroître entre les deux études avec une augmentation du nombre de personnes déclarant ne pas pouvoir – ou très difficilement – faire face à leurs besoins (de 29 % en 2003 à 32 % en 2011) et une personne sur cinq déclare ne pas pouvoir se nourrir correctement par manque d'argent, taux stable par rapport à 2003, mais beaucoup plus élevé qu'en population générale. Les conditions de logement sont stables et si la proportion de propriétaires de leur logement progresse (de façon inégale selon les groupes), elle reste très inférieure à celle rapportée en population générale (respectivement 32 % et 58 %), témoignant des difficultés persistantes des PVVIH à constituer un patrimoine. Plus de 60 % des enquêtés de 2011 étaient déjà infectés et diagnostiqués en 2003 et la maladie pèse de longue date sur leur vie et leurs projets. En 2003, ces personnes entraient déjà dans la quarantaine et donc pour beaucoup la situation sociale était en partie définie, notamment en termes de vie professionnelle. Ainsi, des tendances évolutives opposées sont à l'œuvre : d'une part une amélioration de la santé et du pronostic qui joue en faveur d'une meilleure insertion, d'autre part une détérioration du contexte social qui est défavorable à celle-ci.

La vie avec le VIH est souvent une vie isolée

L'isolement est une dimension majeure du contexte de vie des PVVIH qui vivent beaucoup plus souvent seules, et pour les femmes, notamment les femmes africaines, beaucoup plus souvent seules avec des enfants, que la population générale. Cette situation est la résultante des effets propres de la maladie et de sa perception sociale qui obèrent la vie sexuelle, la construction des couples et le projet parental. C'est aussi un facteur pénalisant en termes de conditions de vie, les personnes en couple ayant en moyenne des ressources plus élevées que les personnes seules.

Le fort besoin d'un accompagnement social

La question de l'accès à l'emploi ou du maintien dans l'emploi, de la disponibilité de ressources pour faire face aux besoins fondamentaux et des effets psychosociaux induits par la maladie (isolement, baisse des revenus, accentuation des problèmes de santé...) appellent dès le début de la prise en charge et au cours du suivi, une évaluation de la situation sociale et une proposition de prise en charge si nécessaire afin d'assurer de conditions de vie décentes et de prévenir les ruptures qui peuvent rapidement conduire à des situations d'exclusion.

Le besoin d'accompagnement « ponctuel » est particulièrement fort à des moments clés de la maladie (annonce, mise sous traitement, changements cliniques ou thérapeutiques majeurs), mais aussi de la vie personnelle (rupture, perte d'emploi, événement familial...).

L'accompagnement peut devoir mobiliser davantage de professionnels pour des personnes cumulant des facteurs de vulnérabilité. Ceux-ci recouvrent notamment un état de santé dégradé, une marginalité sociale, l'appartenance à une minorité stigmatisée : personnes transgenres, travailleurs du sexe, migrants sans titre de séjour, personnes sortant de prison, mères isolées, ne maîtrisant pas la langue française, sans domicile stable...

Cet accompagnement peut être effectué par les services sociaux hospitaliers, de secteur ou par les associations spécialisées. Les associations généralistes comme les dispositifs de droit commun peuvent également être mobilisés notamment sur le sujet de l'accès

à l'alimentation, les aides financières, l'assistance aux démarches, etc. Les associations doivent renforcer leur rôle d'autosupport pour répondre aux situations d'isolement et ceci en tenant compte de l'hétérogénéité des publics (sexe, âge, origine, familles monoparentales); cet isolement et ce besoin d'accompagnement sont appelés à s'accroître avec l'avancée en âge.

Dispositifs de droit commun

Favoriser l'accès aux droits

En France, le système de protection sociale garantit dans la majorité des cas une prise en charge de la santé pour les personnes, françaises ou étrangères, résidant sur son sol. Cependant, pour les populations démunies, l'obstacle financier reste un frein pour l'accès effectif aux soins, même pour les personnes en affection longue durée (ALD). Le tableau 1, présenté en annexe, illustre la complexité d'un système d'assurance-maladie à deux étages (part obligatoire / part complémentaire) et à plusieurs portes d'entrée (affiliation par le travail ou par la résidence en France). Le croisement avec les exigences de titre de séjour et de contrôle de la résidence en France pose des difficultés spécifiques pour les ressortissants étrangers.

Outre le frein financier, la complexité des dispositifs et la difficulté à informer tous les publics sont des facteurs reconnus de difficultés d'accès aux droits, décrits par les différentes études de l'Observatoire du non-recours aux droits et aux services [13] : le non-recours s'explique par les manques tant en termes de diffusion de l'information que de capacité des destinataires, et leurs ressources, à recevoir et comprendre cette information. Les exigences relatives à l'identité (notamment au moment de la première immatriculation), au titre de séjour, à la condition de résidence en France, et aux ressources, rendent plus difficiles l'entrée dans le droit ou son renouvellement.

En conséquence, l'information sur les dispositifs demande à être davantage relayée et expliquée par les professionnels (intervenants sociaux ou agents CPAM). Le temps d'accueil à la CPAM doit être suffisant et l'accompagnement administratif inclus dans les activités des CPAM. La question des relais et de leur information est également posée. L'accompagnement dans la constitution des demandes exige un niveau de connaissance et de maîtrise des dispositifs souvent inaccessible aux demandeurs précaires, isolés, ou non francophones.

Prise en charge à 100 % (ALD) et protocole de soins

L'infection par le VIH figure dans la liste des 30 affections de longue durée (ALD n°7) ouvrant droit à une prise en charge à 100 % sur la base du tarif sécurité sociale dès le diagnostic de l'infection posé. Fin 2011, 99 948 personnes bénéficiaient d'une prise en charge en ALD pour l'infection par le VIH, soit une augmentation de 11 % entre 2010 et 2011 (pour 1 % du total des ALD). C'est au médecin traitant déclaré par le patient d'en faire la demande en établissant un protocole de soins; ou dans un contexte d'urgence et pour 6 mois, à un praticien hospitalier, cette procédure dérogatoire étant renouvelable en cas de besoin. Les actes et prestations non listés dans le guide HAS mais nécessaires pour adapter le protocole de soins à la situation particulière du patient seront pris en charge à 100 % dès lors qu'ils figurent sur le protocole de soins et sont validés par le médecin-conseil. En cas d'affections multiples et complexes, la rédaction doit être la plus complète possible afin de permettre la validation par le médecin-conseil.

Plusieurs guides pour la rédaction de la demande d'ALD 7 sont disponibles :

- guide médecin (HAS) : « Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), liste des actes et prestations » (www.has-sante.fr);
- documents de l'Assurance-maladie (www.ameli.fr);
- guide patient (TRT-5) : <http://www.trt-5.org/IMG/pdf/EPProtocoleSoin-LoDef-2.pdf>

Pour les étrangers relevant de l'aide médicale d'État (AME), la demande d'ouverture de l'ALD peut être faite pour faciliter la prise en charge des transports médicalement prescrits au titre de l'ALD.

La prise en charge pour ALD est mentionnée sur la Carte vitale. Cette carte ou son attestation ne peuvent être exigées par une assurance, une banque ou un employeur. Il est possible d'obtenir auprès de la Caisse primaire d'assurance-maladie (CPAM) une attestation ne mentionnant pas l'ALD.

Restes à charge

Selon l'INSEE [14], la sécurité sociale prend en charge 75,8 % des dépenses de soins. Même prises en charge au titre de l'ALD, les PVVIH doivent assumer au minimum 500 € annuels au titre des restes à charge, n'incluant pas la dépense d'une assurance complémentaire santé, pour financer leurs soins. En effet, restent à leur charge les remboursements de certains médicaments, les dépassements d'honoraires et les actes non inscrits à la nomenclature de l'Assurance-maladie (par exemple, certains actes de kinésithérapie), ainsi que différents forfaits et franchises dont le cumul des plafonds atteint 200 € /an : le forfait hospitalier (18 € par jour), le forfait de 1 € par consultation et le forfait de 18 € sur les actes hospitaliers lourds (sauf soins en rapport avec ALD), les franchises médicales applicables aux personnes en ALD à l'exception des mineurs, des femmes enceintes et des bénéficiaires de la CMU-C (0,50 € par boîte de médicament).

Pour les assurés en ALD bénéficiant de l'avance des frais, le recouvrement des franchises peut s'opérer dans un délai de 5 ans (article 2224 du Code civil) sur l'ensemble des prestations servies par la CPAM. Une telle somme prélevée en une fois augmente l'insécurité économique dans une population dont le niveau de vie est déjà plus bas que celui de la population générale.

Couverture complémentaire : un accès encore difficile pour certains publics

Alors que la majorité de la population dispose d'une couverture complémentaire, ce n'est pas le cas de la majorité des personnes les plus démunies. Le bénéfice d'une couverture complémentaire santé est très lié au niveau de revenu et le taux d'effort augmente avec la décroissance des revenus. De ce fait, pour les plus démunis, les offres sont plus restreintes.

Le plan pluriannuel contre la pauvreté et pour l'inclusion sociale adopté le 21 janvier 2013 par les pouvoirs publics annonce une revalorisation des plafonds de CMU Complémentaire et d'Aide pour une complémentaire santé (ACS), qui devraient les rendre accessibles à 750 000 personnes supplémentaires. Sa mise en place est prévue le 1^{er} septembre 2013. L'ACS, réexaminée chaque année, ne prend que partiellement en charge le montant de la cotisation, laisse le demandeur négocier seul auprès d'une compagnie d'assurance, et laisse un important reste à charge.

Malgré la forte revalorisation des années 2011 et 2012 (de 26 % à 35 % du plafond CMU-C) se traduisant par une augmentation des bénéficiaires de 22 % en 2011 et de 31 % en 2012, certains titulaires de minima sociaux n'ont pas accès à ce dispositif minimal. Ainsi, les bénéficiaires de l'allocation adulte handicapé (AAH) avec majoration pour la vie autonome resteront probablement exclus de tout dispositif. Le taux de recours au dispositif serait aujourd'hui compris entre 33 % et 47 %. Même avec la revalorisation annoncée au 1^{er} septembre 2013, le nombre de personnes bénéficiaires devrait rester en deçà des objectifs : le recours à ce dispositif reste davantage méconnu et inaccessible que la CMU-C. Un dispositif visant à améliorer la qualité des contrats souscrits et à faciliter le choix d'un organisme complémentaire reste nécessaire.

Devant ces constats, le groupe d'experts invite l'Assurance-maladie à améliorer l'intervention et le soutien pour l'accès effectif à une prise en charge des populations précaires, tout particulièrement :

- conserver une capacité d'accueil physique adaptée aux besoins ;

- adapter les modes d'accueil à la singularité des publics (en tenant compte des capacités des destinataires à s'orienter dans les dispositifs complexes) et créer un véritable accompagnement administratif CPAM, intégrant d'autres modalités possibles d'intervention que le courrier ;
- professionnaliser la relation des CPAM avec les partenaires de l'intervention sociale et associative, à partir d'un cahier des charges applicable au plan national ;
- ainsi qu'à accélérer la mise en place du contrat de complémentaire santé « socle » ou « labellisé », tel que prévu par l'article 55 de la loi LFSS pour 2012.

Mieux informer sur les dispositifs de maintien ou de retour à l'emploi

Taux d'activité des PVVIH et situation sur le marché de l'emploi

Les progrès thérapeutiques ont permis, depuis une quinzaine d'années, à un nombre croissant de PVVIH de poursuivre durablement ou de reprendre une activité professionnelle. Selon les résultats préliminaires de l'enquête VESPA 2, en 2011, 72 % des PVVIH de moins de 60 ans sont des actifs (en emploi ou en recherche active d'emploi), proportion comparable à celle observée dans la population générale. L'infection par le VIH demeure cependant en soi un facteur de fragilisation des parcours professionnels et de paupérisation, y compris pour des personnes initialement bien insérées dans l'emploi. Seuls 57 % de l'ensemble des PVVIH occupent effectivement un emploi, contre 64 % en population générale. Depuis 2003, la proportion de personnes au chômage est passée de 10 % à 14 %, indice d'une fragilité accrue dans un contexte de dégradation du marché du travail. L'épidémie touche de façon disproportionnée des populations socialement désavantagées sur le marché du travail et pour lesquelles la maladie opère comme un amplificateur des difficultés sociales et économiques initiales. Les disparités se sont fortement creusées parmi les PVVIH, au détriment des catégories les plus vulnérables. Depuis 2003, le taux de chômage est passé de 9 % à 19 % chez les femmes (dont une part importante de femmes migrantes), de 9 % à 11 % chez les hommes homosexuels, de 12 % à 14 % chez les hommes hétérosexuels.

Dispositifs d'accompagnement en faveur de l'accès et du maintien dans l'emploi ou de la reprise d'activité (RQTH)

La dégradation temporaire ou durable de l'état de santé, qu'elle soit à l'origine de la découverte de l'infection ou qu'elle intervienne après des années de prise en charge au long cours, peut conduire à des ruptures professionnelles, rendre difficile la reprise d'emploi et nécessiter une adaptation de l'activité. Les troubles invalidants qui peuvent survenir au cours de l'infection à VIH et de son traitement peuvent être constitutifs d'un handicap au sens de la loi du 11 février 2005 et justifient pleinement de mobiliser les différents dispositifs existant en faveur du maintien ou du retour dans l'emploi des personnes en situation de handicap. Ils ont été décrits dans le *Rapport d'experts 2010*.

Une meilleure prise en compte des caractéristiques et des besoins des personnes atteintes d'une maladie chronique, telle que l'infection par le VIH, est souhaitable pour anticiper la survenue de difficultés professionnelles et améliorer l'information et l'orientation des patients face à des dispositifs sociaux complexes et souvent peu lisibles.

En 2013, ces dispositifs demeurent insuffisamment connus des PVVIH et trop peu mis en œuvre. Les obstacles au recours déjà signalés subsistent : multiplicité et manque de lisibilité des dispositifs et des acteurs, accompagnement insuffisant ou inadapté, difficultés à faire reconnaître les effets invalidants du VIH dans des cadres avant tout conçus pour la prise en charge de formes plus traditionnelles de handicap et auprès d'instances peu sensibilisées.

La crainte de la stigmatisation constitue un obstacle. Bien que le recours aux différents dispositifs n'implique pas de révéler la nature de la pathologie, sauf au médecin du travail, de très nombreuses PVVIH demeurent réticentes à faire valoir auprès de leur employeur ou des acteurs du service public de l'emploi, des droits en lien avec une pathologie au long cours par crainte de conséquences négatives.

Aujourd'hui, en raison de mesures incitatives ou de sanctions financières [15, 16], les entreprises envisagent plus favorablement le recrutement ou le maintien dans l'emploi de personnes bénéficiaires de l'obligation d'emploi dont la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH). La procédure de demande de RQTH est simple et son issue généralement favorable. Elle ouvre droit à différentes mesures d'orientation, de formation, de reclassement professionnel et d'aménagement du poste ou des rythmes de travail. Ces mesures visent l'amélioration de l'employabilité des personnes handicapées, leur maintien dans l'emploi, leur reconversion professionnelle ou la consolidation de leur situation sociale : par exemple, doublement de la durée de préavis de licenciement, aménagement d'horaires, adaptation du poste de travail, droits à une retraite anticipée, etc.

Le groupe d'experts recommande que les autorités sanitaires et en charge de l'emploi et du travail, améliorent l'information des professionnels de santé et des PVVIH sur le dispositif RQTH et son intérêt (y compris en situation d'emploi), et que les professionnels de santé anticipent la survenue de difficultés professionnelles.

Lutter contre le non-recours aux revenus d'existence en cas d'incapacité à exercer une activité professionnelle

Les différents dispositifs permettant aux personnes contraintes de limiter ou d'interrompre temporairement ou définitivement l'exercice d'une activité professionnelle ont été détaillés dans le *Rapport 2010*, leurs montants en 2013 sont rappelés dans le tableau 2. Lorsqu'elles se trouvent dans l'incapacité de poursuivre une activité professionnelle, les PVVIH ne peuvent généralement disposer que de revenus faibles, souvent les minima sociaux. En 2011, selon l'enquête VESPA 2, un quart des PVVIH dépendait de l'un ou l'autre de ces minima sociaux pour vivre (35 % chez les femmes).

Le bénéfice de revenus de substitution de type assurantiel (indemnités journalières lors d'arrêts de travail, pensions d'invalidité) et leur montant dépendent des droits acquis par cotisation durant l'activité antérieure. Une proportion importante de personnes, en raison de carrières trop courtes, trop discontinues et/ou faiblement rémunérées, ne parvient pas à réunir les conditions ouvrant à prestation, ou ne bénéficie que de prestations d'un montant très faible. Le recours aux minima sociaux, soit au titre du handicap (AAH), soit au titre de l'invalidité (ASI), soit de droit commun (RSA) est alors la seule ressource mobilisable. Ces prestations ne sont pas accessibles aux étrangers en situation irrégulière. Une durée minimale de 5 ans de présence régulière sur le territoire est requise pour une demande de RSA, et de 10 ans avec autorisation de travailler pour une demande d'ASI. L'AAH peut en revanche être demandée sans conditions de délais.

La proportion de personnes bénéficiant de l'AAH a légèrement baissé entre 2003 et 2011, passant de 20 % à 17,5 %, pendant que celle des allocataires du RMI/RSA augmentait de 4,5 % à 6,5 %. Il est devenu plus difficile pour de nombreuses PVVIH d'être éligibles à l'AAH, notamment avec l'entrée en vigueur en 2011 de la condition de « restriction substantielle et durable pour l'accès à l'emploi », requise pour les personnes ayant un taux d'incapacité compris entre 50 % et 80 %. Cette condition écarte un nombre croissant d'entre elles, et les contraint à demander le RSA, dont le montant est inférieur d'environ 40 %.

Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) : améliorer les délais de traitement des dossiers

Concernant les démarches effectuées auprès des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), les délais d'instruction des demandes s'accroissent et peuvent atteindre jusqu'à une dizaine de mois selon les départements. Bien que les décisions d'accord d'aides (AAH, prestation de compensation du handicap, etc.) ou d'orientation vers des services ou établissements médicosociaux soient rétroactives, ces délais de traitement très longs mettent les personnes en difficulté. Les médecins chargés d'établir les certificats médicaux requis pour la demande et pour l'évaluation de l'incapacité doivent avoir conscience de ces délais, de l'effet délétère des situations d'urgence sociale et ne pas différer leur rédaction. L'association AIDES propose en téléchargement une brochure très pratique « Comment remplir le certificat médical MDPH » (2010) [17]. Les autorités en charge des affaires sociales et de la santé doivent mettre en œuvre des mesures pour

diminuer les délais d'instruction des demandes MDPH (AAH, RQTH, prestation de compensation du handicap PCH, carte d'invalidité, orientations services médicosociaux, etc.) et améliorer l'information des professionnels de santé quant à la rédaction des certificats médicaux liés.

Prendre en compte et anticiper le vieillissement de la population vivant avec le VIH

En 2010, l'Inserm estimait à 10 % la part des plus de 60 ans chez les PVVIH (vs 29 % de plus de 60 ans dans la population générale). Dans VESPA 2, l'âge médian est de 48 ans avec un âge au diagnostic de 33 ans et une ancienneté de 12 ans. La population vieillit mais les très âgés restent très peu nombreux. Des études qualitatives menées en 2012-2013 par la Direction générale de la santé (DGS) sur les PVVIH de plus de 60 ans [18] et par AIDES sur les plus de 50 ans [19] précisent les besoins des PVVIH vieillissantes. L'étude de la DGS fait apparaître des caractéristiques sociales et matérielles moins précaires que celles de AIDES, notamment du fait du contexte économique favorable en France pour cette génération et de la contamination à 30 ou 35 ans après des études et un début de vie professionnelle. Le problème posé par la diminution des revenus que subissent les bénéficiaires de l'AAH ou de l'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI) au moment de leurs 60 ans, en raison du basculement vers l'allocation de solidarité des personnes âgées (ASPA) et de la limite d'âge des compléments de ressources et majoration pour la vie autonome, apparaît de manière prégnante. La question est celle de la paupérisation des PVVIH vieillissantes, tout particulièrement pour les catégories de populations «aux marges» (migrants, usagers ou ex-usagers de drogues...) et lorsque le vieillissement avec le VIH n'avait pas été anticipé. L'isolement social constitue une réalité et une inquiétude forte (en particulier pour les populations sans enfants, en situation de veuvage, de migration, d'homosexualité). Le rôle des associations apparaît comme déterminant pour maintenir le lien social dans un tel contexte. Les incertitudes quant aux solutions d'hébergement face à la perte d'autonomie se posent avec d'autant plus d'acuité que la DGS a pu relever des situations de discrimination dans l'entrée en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Afin de préserver des conditions de vie dignes aux PVVIH vieillissantes, il convient de promouvoir l'information sur les dispositifs de ressources et d'hébergement afin d'anticiper au mieux l'avancée en âge et soutenir les dispositifs innovants de maintien à domicile et d'hébergement susceptibles de répondre au besoin.

Améliorer l'offre d'hébergement et de logement

L'accès à l'hébergement ou au logement, au maintien à domicile, demeure problématique alors qu'il est une condition de succès thérapeutique, un logement stable favorisant le suivi médical et l'observance. Le principe du «logement d'abord», affirmé par le secrétariat d'État chargé du Logement fin 2009, vise à favoriser l'accès direct à un logement pérenne en offrant un accompagnement social si nécessaire. Le recours aux solutions d'hébergement adapté demeure pertinent lorsque des raisons sociales ou médicales justifient ces orientations (cf. tableaux en annexe).

Les hébergements adaptés (MAS, FAM, LHSS, ACT)

L'instauration des plans départementaux de l'accueil, de l'hébergement et de l'insertion (PDHAI) et des services intégrés d'accueil et d'orientation (SIAO) répond en partie à l'objectif public de coordination de l'offre d'hébergement. Aujourd'hui, seules les structures médicosociales relèvent d'une orientation MDPH : maisons d'accueil spécialisées (MAS), dont certaines accueillent des personnes avec atteintes neurologiques, foyers d'accueil médicalisés (FAM), lits halte soins santé (LHSS), lieux d'accueil d'urgence de personnes en grande précarité, sans domicile, en sortie d'hospitalisation; les appartements de coordinations thérapeutiques (ACT) relèvent d'orientations directes. Différents dispositifs d'hébergement de droit commun demeurent mobilisables, des places d'urgence au logement intermédiaire : ils ont été décrits en détail dans le *Rapport d'experts 2010*. L'accès peut être difficile pour les PVVIH : absence d'espaces privatifs nécessaires, défaut de formation

des professionnels [20]. L'articulation des dispositifs entre les directions régionales de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale (DRJSCS) et les agences régionales de santé (ARS) est nécessaire pour coordonner l'offre d'hébergement adapté au public en situation de grande précarité et de pathologie chronique potentiellement invalidante. La diversification des réponses d'hébergement en fonction de l'autonomie sociale mais également de l'autonomie thérapeutique, de la spécificité de la pathologie et des publics concernés, est pertinente.

Des cumuls de freins peuvent compliquer l'intégration dans les dispositifs d'hébergement : difficultés d'intégration fréquentes pour les personnes en situation de vulnérabilité (migrants non régularisés, personnes transgenres, travailleurs du sexe, usagers de drogues, sortants de prison, ou affectés par des troubles psychiatriques).

Les ACT ont une place historique dans l'hébergement des PVVIH. Financés par l'Assurance-maladie, ils hébergent à titre temporaire des personnes en situation de fragilité psychologique et sociale, nécessitant des soins et un suivi médical, de manière à assurer le suivi et la coordination des soins, à garantir l'observance des traitements, permettre un accompagnement psychologique et une aide à l'insertion. Certains ACT posent des conditions à l'entrée (titre de séjour, ressources minimales). Les demandes d'admission sont en constante augmentation (7 724 demandes en 2011, 6 663 en 2008) [21], pour un nombre de places estimé à plus de 1 400. La saturation du parc locatif et l'insuffisance des solutions d'aval conduisent à une augmentation des durées de séjour sans justification liée à l'état des personnes.

La reconnaissance par les pouvoirs publics et les SIAO de la spécificité des dispositifs destinés aux personnes dont l'état somatique est stabilisé mais fragile est un enjeu.

La DGS recommande la création de CHRS ou de structures d'hébergement type ALT (conventionnés aide au logement temporaire) spécialisées dans l'accompagnement de personnes malades chroniques mais autonomes d'un point de vue thérapeutique. Le pilotage d'une offre diversifiée d'hébergement de personnes malades et précaires peut être mené, à l'échelle d'un territoire d'intervention, par les associations spécialisées.

Face à la pénurie de places d'hébergement, notamment en ACT, à l'allongement des durées de séjour et des délais d'attente, une augmentation adaptée de l'offre d'hébergement est nécessaire et un travail sur la fluidité des parcours devrait être mené. Il convient également de maintenir la graduation de l'offre et de veiller à ce que les dispositifs ne se concurrencent pas tout en préservant leurs spécificités.

L'accès au logement social

L'accès au parc locatif privé est extrêmement difficile pour des PVVIH lorsqu'elles sont isolées et en situation de grande précarité sociale, *a fortiori* dans les zones tendues.

À Paris, la création de la plateforme interassociative pour le logement Sida (PILS) a amené des associations à se regrouper pour négocier un contingent de logements auprès des bailleurs sociaux. Cette initiative, dont la pérennité n'est pas assurée, pourrait être développée sur le territoire national dans une forme modifiée, en s'ouvrant à d'autres pathologies chroniques.

Enfin, pour les personnes éligibles au droit à l'hébergement et au logement opposable (DAHO/DALO), il conviendrait de rendre prioritaires les demandes de personnes handicapées ou atteintes de pathologies chroniques invalidantes, et ce indépendamment de l'état du logement actuellement occupé.

Le maintien dans les lieux (dispositifs d'aide à domicile)

Les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) assurent une coordination des soins infirmiers et aides-soignants, et peuvent être utiles pour faciliter le retour ou le maintien à domicile. Des interventions sont possibles au domicile, dans les ACT, voire les CHRS, ou via les services d'accompagnement médicosocial des adultes handicapés (SAMSAH) et les services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS).

D'autres dispositifs sont possibles dans le cadre du droit commun, au titre de l'âge (plus de 60 ans), du handicap, ou de la situation familiale (famille avec enfants).

Accompagner la vie affective et sociale

L'infection par le VIH peut produire ou aggraver la précarité sociale : perte d'emploi, conséquences sur la vie affective, familiale, sociale, nécessités d'aménagement de l'habitat... Aussi, une évaluation de la situation sociale des personnes doit être amorcée dès que possible (en orientant au besoin vers les services sociaux) pour repérer les éléments susceptibles d'engendrer une détérioration de la situation personnelle, et informer sur les droits, les aides sociales, les différentes institutions et intervenants du secteur social. Un accompagnement global considérant la personne dans toutes ses dimensions (affectives, juridiques, psychologiques, etc.) doit être envisagé, particulièrement pour les plus fragilisés, afin de maintenir ou restaurer les liens familiaux, sentimentaux, sociaux ou professionnels. Les personnes isolées ont un accès plus difficile au système de santé : problématiques administratives, financières, culturelles, faible connaissance des différents services sociaux et sanitaires, lourdeur des démarches, empilement et cloisonnement des services, administrations, qui défavorisent le recours aux dispositifs existants.

SAMSAH, SAVS et dispositifs associatifs

La loi sur le handicap a créé de nouveaux dispositifs qui n'accueillent pas les personnes en situation administrative irrégulière, et pour lesquelles la reconnaissance d'un handicap par la MDPH est un prérequis, parfois difficilement accepté par les personnes concernées : les services d'accompagnement médicosocial des adultes handicapés (SAMSAH) et les services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) (cf. tableaux en annexe). Deux SAVS accueillant des PVVIH ont été créés en 2009 à Paris par les associations AIDES (35 places) et ARCAT (90 places). D'encore rares dispositifs associatifs VIH permettent un accompagnement global sous forme d'accueil de jour, inconditionnel, de type « bas-seuil », en cas d'urgence sociale. Faisant face à une demande croissante, ils souffrent d'un financement diffus et non pérenne. Ces dispositifs (SAVS/SAMSAH, ou de bas-seuil) offrent des prestations complémentaires : assistance administrative et sociale, conseil juridique, conseil médical, activités de socialisation, suivi et accompagnement professionnel et psychologique, aide dans la réalisation des actes de la vie domestique et sociale. Peu de lieux sont spécifiques aux PVVIH, éventuellement non francophones ou cumulant des caractéristiques exposant aux discriminations (LGBT, exercice du travail sexuel...). Un soutien au conjoint éventuel, à la famille, aux enfants, peut également être effectué. Le groupe d'experts recommande aux conseils généraux des départements où la prévalence du VIH est importante, d'améliorer l'offre d'établissements médicosociaux de type SAVS/SAMSAH à destination des PVVIH.

Développement d'une offre de santé sexuelle

Dans le double objectif d'amélioration des conditions de vie et de contrôle de l'épidémie, un accompagnement sur les outils de prévention disponibles permettrait l'insertion des personnes dans un parcours de santé articulé avec une amélioration de leur qualité de vie, favorisant le soin de soi et des autres, et l'appropriation de ces outils. De trop nombreuses catégories de personnes n'ont pas accès à une offre de santé sexuelle en raison d'inégalités sociales de santé (précarité, marginalisation liée à la couleur de peau, l'orientation sexuelle, la consommation de produits psychoactifs, etc., indépendamment du niveau de revenu) et/ou d'inégalités territoriales de santé ; ces personnes ne peuvent donc bénéficier des conseils, de l'accompagnement et des soins relatifs à la procréation, la contraception, au dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles. L'insuffisance fréquemment ressentie de la réponse médicale sur les questions de sexualité ou de désir d'enfant, le besoin du « développement d'une approche de santé sexuelle qui couvre l'ensemble des besoins des PVVIH, dans une diversité d'offres de services (hôpital, centres de santé sexuelle, associations) » et de « lieux d'expression différents de l'hôpital et non médicalisés » a notamment été exprimé en 2010 lors des États généraux sur la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH en Île-de-France [22].

Dans une approche de santé globale et de promotion de la santé, le groupe d'experts recommande de mettre en place une offre de santé sexuelle, intégrée et coordonnée, au plus proche des besoins des personnes, et prenant en compte l'ensemble des détermi-

nants de santé (individuel, environnement social...). Cette offre suppose une forte coordination des équipes soignantes et des associations et sa démarche doit aller vers les populations au lieu d'attendre qu'elles viennent aux services et renforcer leurs capacités à prendre soin de soi et à agir pour sa santé.

Accès aux soins des populations en situation de précarité légale ou administrative

Certaines populations minoritaires sont particulièrement surreprésentées parmi les PVVIH. Elles sont de fait à risque d'être exclues des soins en raison de leurs situations de précarité légale ou administrative. Leur santé et leur insertion sociale pourraient être améliorées par des mesures générales garantissant leurs droits fondamentaux et par des mesures spécifiques. Ces mesures sont en grande partie du champ réglementaire ou requièrent des ressources et relèvent donc des pouvoirs publics. Plusieurs recommandations ont été émises par des institutions telles que le Conseil national du Sida (CNS), l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) ou la Haute Autorité de santé (HAS). Elles ne sont pas mises en œuvre et le groupe d'experts rappelle donc ces éléments de contexte qui pénalisent particulièrement les PVVIH.

Étrangers et sans papiers

Les migrants/étrangers en séjour précaire sont confrontés à des difficultés spécifiques liées à leur statut administratif et à leurs conditions de vie en France. Leur accès à la protection sociale est limité [23] par des exigences de «régularité du séjour» et/ou d'ancienneté de présence en France.

Le groupe d'experts appelle à suivre les recommandations du groupe de travail sur l'accès aux soins de la Conférence nationale sur la pauvreté émis en janvier 2013 [24] et rappelle notamment aux pouvoirs publics la nécessité :

- de réduire les délais d'obtention de l'AME;
- en ce qui concerne les permanences d'accès aux soins (Pass), conformément à la loi, de prendre en charge toute personne démunie, notamment au cours des 3 premiers mois de présence en France;
- de généraliser le recours à l'interprétariat professionnel par des financements spécifiques afin de permettre l'accès aux soins médicopsychologiques, ainsi que de développer des programmes d'éducation thérapeutique et d'éducation à la santé.

Usagers de drogues

En ce qui concerne l'accès effectif aux soins, les usagers de drogues cumulent les critères discriminants (état de santé, bénéficiaires de la CMU de base et souvent complémentaire) et sont confrontés à de fréquents refus de soins. À cela s'ajoute leur forte mobilité géographique qui nécessiterait, à chaque changement de département, de renouveler les affiliations et d'entreprendre des démarches d'ouverture de droits. La situation est encore plus délicate pour les personnes vivant en zones rurales, lesquelles comptent peu voire pas de structures telles que les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (Caarud) ou centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Ces différents facteurs conduisent à un éloignement réel du soin, entre rejet et renoncement, notamment en ce qui concerne les personnes qui ne sont pas suivies dans un CSAPA.

Travailleurs du sexe

En France, depuis une quinzaine d'années, le travail du sexe a connu de profondes transformations : arrivée d'une population migrante, souvent précaire, développement de la prostitution occasionnelle ou par Internet. Le Conseil national du Sida soulignait en 2010 la vulnérabilité alarmante de ces personnes, vulnérabilité aussi bien sanitaire (pratiques à

risque, moindre accès aux services de prévention...), psychologique que sociale (moindre accès aux droits sociaux, exposition aux violences...) et recommandait aux pouvoirs publics une meilleure prise en compte des questions de santé et de droits des travailleurs du sexe [25].

Le groupe d'experts appelle à mettre en œuvre sans délai les recommandations de l'avis CNS 2010 et du rapport IGAS 2012, portant en particulier sur le recueil de données concernant le travail du sexe et la consolidation du rôle privilégié des associations de santé et leurs partenaires communautaires.

Personnes transgenres

Les rares données disponibles suggèrent une forte vulnérabilité des populations transgenres au risque du VIH, avec un fort cumul de vulnérabilité : naissance à l'étranger, travail du sexe, relations avec des HSH, le sens de transition (MtF : *male to female* = homme vers femme, FtM : *female to male* = femme vers homme). Dans une enquête de 2010 [26], on note des prévalences pour l'infection par le VIH allant de 10,9 % pour des MtF nées à l'étranger, 17,2 % pour les MtF ayant été en situation de prostitution, et 36,4 % des MtF nées à l'étranger et ayant été en situation de prostitution. Dans cette enquête, 20,6 % des MtF et 12,5 % des FtM indiquaient avoir été en situation de prostitution.

En raison de difficultés d'accès aux soins, la situation sanitaire des personnes transgenres s'avère souvent inadaptée et insuffisante [27,28].

Depuis plusieurs années, des rapports successifs ont émis des recommandations pour améliorer la situation personnelle et la santé des personnes transgenres et lutter contre les discriminations dont elles sont l'objet. Notamment, le rapport de l'IGAS de 2011 [29] fait une analyse intéressante et équilibrée des problématiques transgenres, en proposant notamment d'organiser une évaluation psychiatrique garantissant le respect des droits des personnes, d'améliorer et simplifier le changement d'état civil et de modifier le parcours de santé et de soin, pour améliorer leur prise en charge globale et remédier aux carences de leur accès aux soins. Ces mesures ne sont pas appliquées. Le groupe d'experts recommande aux pouvoirs publics de les mettre en œuvre en particulier pour sensibiliser les professionnels de santé, lutter contre la transphobie, améliorer et simplifier le changement d'état civil, et de développer des campagnes de prévention et de soutien spécifiques.

Départements d'Outre-mer

Si les populations des Outre-mer ne sont pas à proprement parler un sous-groupe de personnes vulnérables, elles payent un lourd tribut à l'épidémie. Parmi les cinq DOM, quatre voient le nombre de sérologies positives par million d'habitants plus élevé que la moyenne nationale en 2011 [30] : 8 fois plus pour la Guyane, 5 pour la Guadeloupe, 1,7 pour la Martinique et 1,4 pour Mayotte (cf. chapitre «Épidémiologie»).

Malgré la différence de chaque département sur les plans épidémiologique, social ou démographique, ainsi que l'extrême diversité des populations rencontrées, des caractéristiques sont communes, notamment pour la Guyane, la Guadeloupe et Mayotte : une transmission à large prédominance hétérosexuelle, une forte proportion de personnes étrangères, souvent en situation irrégulière, une proportion élevée de diagnostics tardifs et une forte stigmatisation et discrimination à l'encontre des PVVIH. Les problèmes économiques et sociaux observés dans les DOM sont amplifiés pour les PVVIH.

Les populations d'outre-mer doivent bénéficier des mêmes droits et de l'accès à des soins équivalents à ceux de la Métropole. C'est pourquoi, compte tenu des caractéristiques particulières dans certains DOM, des mesures spécifiques doivent être mises en place, en veillant au respect des droits effectifs des patients dans le respect de la confidentialité, en luttant contre la discrimination et la stigmatisation des PVVIH, et en améliorant l'accès aux soins effectif et égal pour tous. Il convient de mettre en place l'AME ou une couverture médicale équivalente à Mayotte et d'étendre la complémentaire CMU. Au regard de l'importance des migrations régionales, il importe également de poursuivre les politiques de coopération régionale en vue de favoriser l'accès des pays limitrophes aux antirétroviraux.

Le nombre très important de personnes étrangères vivant en situation irrégulière en Guyane [31] et à Mayotte, crée dans ces deux départements une situation d'exception en termes d'accès à la prévention et aux soins; celle-ci mérite une réflexion pluriprofessionnelle, ne se limitant pas aux seuls problèmes sanitaires, et qui dépasse donc les compétences et le mandat de notre groupe.

Rôle des associations

Les associations ont un «savoir faire» spécifique, qui repose sur une approche globale de la santé, des logiques ciblées et le développement d'actions innovantes. La prise en charge associative n'est pas redondante avec la prise en charge sanitaire des personnes, mais complémentaire. Lieux d'expression différents de l'hôpital et le plus souvent non médicalisés, elles complètent les réponses apportées par la sphère médicale dans la prise en charge globale, la prévention positive ou la socialisation, les effets indésirables, la sexualité et le désir d'enfant [22]. Les actions associatives de reconnaissance et prise en compte des compétences développées par les personnes, de diffusion de l'information, renforcent les capacités des personnes à agir et à participer aux décisions la concernant, favorisent l'adhésion au projet de soins, réduisent l'anxiété et améliorent la qualité de vie.

Certaines associations ont pu se spécialiser dans le «rattrapage» de malades, notamment les plus précaires, en période de mauvaise observance voire en rupture de soins, dans les moments de vulnérabilité. Dans les associations, «les personnes savent qu'il ne sera nul besoin d'explicitier en quoi vivre avec le VIH est compliqué. Cette «mise en sécurité» est un véritable gain de temps et d'énergie dans la prise en charge». Certaines actions souffrent toutefois d'un manque de reconnaissance et de soutien des institutions [32].

Les associations spécialisées ont su développer un travail en réseau avec les professionnels de santé, notamment dans le cadre des COREVIH, au bénéfice des PVVIH et des soignants. Le recours aux associations découle aussi de la complexification de la prise en charge sociale et médicale alors qu'en parallèle les offres de droit commun se sont restreintes.

Le groupe d'experts souhaite que les associations continuent à développer une composante d'autosupport et de convivialité prenant en compte la diversité des besoins et des publics pour favoriser l'inclusion des PVVIH, renforcer leur tissu relationnel, et développer l'accompagnement et l'orientation vers le droit commun. Il recommande *aux pouvoirs publics*, de garantir aux associations réalisant cet accompagnement pluridisciplinaire un cadre favorisant la pérennité de leurs actions.

Tableau 1. Accès aux droits : montants mensuels, arrondis à l'euro près, pour une personne seule au 1^{er} juillet 2013

Situation	Couverture de base	Couverture complémentaire	Spécificités pour les étrangers
Personnes ayant un travail salarié ou assimilé	Ouverture de droit à l'assurance-maladie sur critères socioprofessionnels	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée si ressources mensuelles > 716 € et < 967 € ou gratuite (CMU-C) si ressources < 716 €	Obligation de détenir un titre de séjour (ou une autorisation provisoire) avec droit au travail
Personne sans activité professionnelle	Ouverture de droit à l'assurance-maladie sur critère de présence en France dit «CMU de base» (cotisation personnelle à payer sauf si ressources mensuelles < 967 €)	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée si ressources mensuelles > 716 € et < 967 €, ou gratuite (CMU-C) si ressources < 716 €	<ul style="list-style-type: none"> - Obligation de détenir un titre de séjour ou <i>a minima</i> une convocation ou RdV préfecture - Obligation d'ancienneté de présence > 3 mois sauf demandeurs d'asile - Exclusion des communautaires sans droits au séjour
Personne rattachée comme ayant droit d'un assuré (conjoint, enfant...)	Même couverture que l'assuré	Même couverture que l'assuré (éventuellement avec cotisation supplémentaire)	Obligation de séjour régulier pour le majeur Ancienneté de séjour > 3 mois pour les ayants droit d'un assuré CMU

Situation	Couverture de base	Couverture complémentaire	Spécificités pour les étrangers
Étrangers de passage en France	Pas de couverture, sauf l'assurance privée vendue avec le visa qui ne couvre que les urgences		
Étrangers en séjour irrégulier (dont communautaires inactifs)	Aide médicale État si ressource < 716 €	Aide médicale État	Ancienneté de présence en France > 3 mois Le bénéficiaire n'a pas la qualité d'assuré social, pas de Carte vitale pas de prise en charge de prothèse dentaire ni lunettes, ni accès aux établissements médicosociaux
	Pas de couverture si ressources > 716 €		
Personne sans domicile ou sans justificatif	Selon le statut professionnel et administratif		
	Droit à une domiciliation même pour les étrangers en séjour irrégulier bien que difficile en mairie (centre communal d'action sociale; CCAS), en dépit de leur obligation, ou auprès d'une association agréée		

Tableau 2. Tableau des prestations sociales

Appellation	Montant	Instructeur	Payeur
Allocation Adulte Handicapé (AAH)	777 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
Complément de ressources	179 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
Majoration pour la vie autonome	104 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
RSA	483 €/mois	CCAS + Préfet de région ou services sociaux conventionnés	CAF
Allocation temporaire d'attente (ATA)	11,20 €/j 336 €/mois	ASSEDIC	ASSEDIC
Indemnités journalières (IJ) maladie	Max 41,38 €/j	CPAM / MSA	CPAM / MSA
Pension d'invalidité	Minimum : 280 € Plafonds : 925/1543/2639 € (catégories 1/2/3)	CPAM / MSA	CPAM / MSA
Allocation spécifique de solidarité (ASS)	15,90 €/j 477€/mois	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE)	28,38 €/j	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)	698 €/mois	Jusqu'à l'âge de la retraite MSA / CPAM Après : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentiels	Jusqu'à l'âge de la retraite MSA / CPAM Après : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentiels
Allocation de solidarité des personnes âgées (ASPA)	787 €/mois	CNAV ou service social de la Mairie si aucun droit ouvert à la liquidation de la retraite (CNAV) ou réversion de retraites (veuves)	Caisse de dépôt et consignations

CAF : Caisse d'allocation familiale. CCAS : Centre communal d'action sociale. CNAV : Caisse nationale d'assurance vieillesse. CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie. MDPH : Maison départementale des personnes handicapées. MSA : Mutualité sociale agricole.

Caractéristiques des différentes allocations

	AAH	PI	ASI	ASPA
Prise en compte des ressources du conjoint	Oui	Non	Oui	Oui
Prise en compte des charges familiales	Oui	Non	Non	Non
Imposable	Non	Oui	Non	Non
Saisissable	Non	Oui	Oui	Oui
Récupérable sur succession	Non	Non	Oui	Oui

Points forts

- Malgré le bénéfice des multithérapies, les personnes vivant avec le VIH sont exposées à un risque de dégradation de leurs conditions de vie, tant sur les aspects économiques qu'affectifs et sociaux.
- La réussite thérapeutique est en partie dépendante des conditions de vie et de la situation sociale des personnes. L'anticipation des difficultés permet de réduire le risque de rupture de soins.
- Malgré des stratégies thérapeutiques toujours plus performantes, la prise en charge des PVVIH doit dépasser les seuls aspects biomédicaux pour prendre en compte l'individu dans sa globalité, et toutes ses dimensions (sociale, affective, professionnelle). Il est essentiel de préserver les acquis de l'approche globale et de continuer à promouvoir le malade-acteur.
- Comme pour toute pathologie chronique, les PVVIH doivent être informées de l'ensemble des options thérapeutiques et/ou préventives qui s'offrent à elles. Cela requiert des soignants une attention particulière à la qualité de l'écoute et du dialogue à instaurer pour favoriser sa participation aux décisions.
- L'insuffisance des ressources économiques, plus accentuée qu'en population générale, et les effets psychosociaux induits par l'infection à VIH appellent une évaluation sociale dès le début de la prise en charge afin de proposer un accompagnement adapté.
- La reconnaissance du handicap constitué par l'infection à VIH ouvre le droit à de possibles compensations. L'information des acteurs et des PVVIH sur le dispositif RQTH (reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé) est insuffisante, alors qu'il favorise le maintien ou le retour à l'emploi.
- Un quart des PVVIH est actuellement contraint de recourir aux différents minima sociaux. La complexité du système nécessite l'accompagnement des personnes et l'information des acteurs de la prise en charge.
- Le besoin d'accompagnement est aussi particulièrement important à des moments clés de la maladie (annonce, événements cliniques, début ou modification du traitement).
- L'accompagnement et la prise en charge méritent d'être plus soutenus pour les personnes cumulant des facteurs de vulnérabilité : état de santé dégradée, marginalité sociale, appartenance à minorité stigmatisée. Il doit impliquer les services sociaux hospitaliers et de secteur, les associations spécialisées et généralistes, dans le respect de la confidentialité.
- La stigmatisation et la discrimination des PVVIH restent fréquentes et peuvent toucher la vie sociale, professionnelle et privée et contribuer à leur isolement, y compris dans les communautés les plus touchées.
- En matière de prise en charge, il existe des restes à charge justifiant, malgré l'ALD, l'accès à une complémentaire santé.

- L'accès à l'hébergement ou au logement, et le maintien à domicile demeurent problématiques alors qu'ils sont une des conditions du succès thérapeutique.
- La place des associations est complémentaire à celle des soignants. Cette expertise associative de prise en charge doit être maintenue.

Le groupe d'experts recommande :

En matière de prise en charge globale :

- à l'ensemble des acteurs médicaux, non médicaux et associatifs :
 - . de préserver les acquis de l'approche globale, de continuer à promouvoir le patient-acteur et d'éviter une approche purement axée sur la performance des techniques médicales,
 - . de mettre en place une évaluation au début puis au cours du suivi de l'accès aux droits, de l'insertion dans l'emploi, des ressources nécessaires aux besoins fondamentaux et des liens sociaux ;
- *aux associations*, de développer une composante d'autosupport et de convivialité prenant en compte la diversité des besoins et des publics pour favoriser l'inclusion des PVVIH dans la société, renforcer leur tissu relationnel, et développer l'accompagnement et l'orientation vers le droit commun, et, *aux pouvoirs publics*, de garantir à celles qui assurent cet accompagnement pluridisciplinaire un cadre juridique et financier favorisant la pérennité de leurs actions ;
- *aux pouvoirs publics*, de soutenir les actions visant à mettre en place une offre de santé sexuelle, intégrée et coordonnée, dans une approche de santé globale et de promotion de la santé.

En matière d'enjeux éthiques et sociétaux, de droits fondamentaux, de lutte contre les discriminations :

- à l'ensemble des acteurs médicaux, non médicaux et associatifs, de renouveler la communication et la diffusion de l'information sur le VIH pour modifier le regard porté sur les personnes, en informant notamment sur l'intérêt préventif du traitement ;
- *au législateur*, d'introduire dans le Code pénal, une circonstance aggravante «à raison de l'état de santé», dont le VIH, pour toutes les atteintes physiques et verbales ;
- *aux pouvoirs publics*, de suivre l'avis rendu par le Haut Conseil de la santé publique en levant l'interdiction de soins funéraires au seul motif d'infection par le VIH, le VHB ou le VHC.

Pour ce qui est des dispositifs de droit commun :

- à l'Assurance-maladie, d'améliorer l'accès aux soins de l'ensemble des PVVIH, notamment en renforçant l'accueil des personnes en situation de précarité, et en améliorant l'information et l'accessibilité aux couvertures complémentaires : CMU-c, aide pour une complémentaire santé (ACS) ;
- *aux autorités en charge des affaires sociales et de l'emploi*, d'améliorer l'accès aux dispositifs d'accompagnement en faveur de l'accès et du maintien dans l'emploi ou de la reprise d'activité (RQTH), et, *aux professionnels de santé*, d'anticiper la survenue de difficultés professionnelles ;
- *aux pouvoirs publics*, d'améliorer et renforcer l'accès à l'offre d'hébergement et d'aides à domicile adapté aux caractéristiques des PVVIH : appartements de coordination thérapeutique, centres d'hébergement et de réinsertion sociale, hébergements adaptés aux PVVIH vieillissantes (soins de suite, EHPAD) ;
- au législateur, d'améliorer l'accès au crédit des PVVIH, en faisant prendre en compte par les assureurs l'augmentation de leur espérance de vie.

Pour les populations particulièrement vulnérables :

– ***aux pouvoirs publics, de garantir l'accès aux soins et aux droits des PVVIH étrangères en situation irrégulière au regard du droit au séjour, et généraliser le recours à l'interprétariat professionnel ;***

– ***aux pouvoirs publics, d'améliorer la prise en charge sociale et médicale en mettant en œuvre les recommandations du rapport IGAS « Évolution des conditions de prise en charge médicale et sociale des personnes trans et du transsexualisme » de décembre 2011, pour améliorer l'accès à la santé des PVVIH transgenres.***

RÉFÉRENCES

1. WIKIPEDIA. People with AIDS. The Denver principles. URL : http://en.wikipedia.org/wiki/People_With_AIDS
2. Beltzer N, Saboni L, Sauvage C, Sommen C et l'équipe KABP. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Île-de-France en 2010. Paris : ORSI ; 2011. 8 p. URL : http://www.ors-idf.org/dmdocuments/plaquette_KABP.pdf
3. De Carvalho E, Coudray M. 5^e enquête sur les discriminations à l'encontre des personnes vivant avec le VIH – 2012. Paris : INPES, SIS Association ; 2012. 17 p. URL : http://www.sida-info-service.org/sites/sida/IMG/pdf/SIS_Rapport_Discri_2012.pdf
4. Koukougan C, Ghosn J. Faut-il réviser le secret médical dans la gestion de l'infection par le VIH au vu des progrès thérapeutiques ? *Med Ther* 2012 ; 18 : 199-204
5. Réseau Ville Hôpital. Secret professionnel. Article 226-13 du Code pénal, Article L. 1110-4 du Code de la santé publique. URL : <http://www.revihop06.org/articles/droitmalade/secretpro.php>
6. Vivre avec le VIH : Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. *Bull Epidemiol Hebdom* 2013 ; (26-27) ; 283-324.
7. République française. Arrêté du 20 juillet 1998 fixant la liste des maladies contagieuses portant interdiction de certaines opérations funéraires prévues par le décret n° 76-435 du 18 mai 1976 modifiant le décret du 31 décembre 1941. URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000756462>
8. Haut Conseil de la Santé publique. Avis. Recommandations pour les conditions d'exercice de la thanatopraxie. Paris : HCSP ; 2012. 4 p. URL : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20121220_thanatopraxie.pdf
9. UNAIDS. International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights 2006 Consolidated Version. Geneva : UNAIDS ; 2006. 120 p. URL : http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf
10. Global Commission On Hiv And The Law. Laws and practices relating to criminalisation of people living with HIV and populations vulnerable to HIV. New York : Global Commission on HIV and the Law ; 2011. 77 p. URL : <http://www.hivlawcommission.org/index.php/hicrd-dialogue-documentation?task=document.viewdoc&id=46>
11. Kailich-Bartz J, Dam W, May MT et al. Insurability of HIV positive people treated with antiretroviral therapy in Europe : collaborative analysis of HIV cohort studies. *AIDS*. 2013 Feb 25. [Epub ahead of print]
12. Conférence nationale de la santé. Résoudre les refus de soins. Paris : Ministère de la Santé et des Sports ; 2010. 48 p. URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapp_refus_de_soins_cns_221010.pdf
13. Chauveaud C, Rode A, Warin P. Le non-recours aux soins des actifs précaires. Document de travail. Grenoble : ODENORE ; 2010. 8 p. URL : http://odenore.msh-alpes.fr/documents/OdenoreWP2_1.pdf
14. Jusot F, Perraudin C, Wittwer J. L'accessibilité financière à la complémentaire santé en France : les résultats de l'enquête Budget de Famille 2006. *Économie et Statistique* 2012 (450) : 29-46. URL : http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ES450B.pdf
15. AGEFIPH. Toutes les aides et services Agefiph pour recruter. URL : <http://www.agefiph.fr/Entreprises/Aides-et-services-de-l-Agefiph/Toutes-les-aides-et-services-Agefiph-pour-recruter>
16. FIPHFP. Les aides du FIPHFP. URL : <http://www.fiphfp.fr/spip.php?rubrique11>
17. AIDES. Comprendre et bien remplir le certificat médical de la Maison Départementale des Personnes Handicapées. Paris : AIDES, CNSA ; 2010. 40 p. URL : http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/Guide_AIDES_certificat_MDPH_bassedef_septembre2010.pdf

18. Desesquelles A, Gotman A, Micheau J, Molière E. Étude sur la prise en charge des personnes vieillissantes vivant avec le VIH/Sida. Rapport d'étude. Paris : Direction générale de la Santé ; 2013. 98 p. URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Etude_PVVIH_vieillissantes_mars_2013_DGS_Pleinsens.pdf
19. AIDES. Vieillir avec le VIH. Enquête auprès de personnes vivant avec le VIH de 50 ans et plus fréquentant AIDES en France métropolitaine en 2012. Paris : AIDES ; 2013 (sous presse).
20. Gandon V, Gimel J, Micheau J. Étude sur les dispositifs d'hébergement créés dans le champ du VIH et accueillant des personnes atteintes du VIH-Sida ou d'une autre pathologie chronique lourde et en état de fragilité psychologique et/ou sociale. Rapport d'étude. Paris : Direction générale de la Santé ; 2010. 173 p. URL : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Hebergement_VIH_rapport_d_etude.pdf
21. Fédération nationale d'hébergements VIH et autres pathologies. Bilan national des ACT 2011. Paris : FNH ; 2011. 42 p. URL : <http://www.fnh-vih.org/fichiers/documents/Documents%20Types/Bilans/bilan2011.pdf>
22. Agence régionale de santé Île de France. Cahiers des États généraux sur la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH en Île-de-France. Paris : ARS Île-de-France ; 2011. 118 p. URL : http://ars.sante.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/ARS/Actualites/2011/Cahiers_des_EG_VIH.pdf
23. République française. Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. URL : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025005833&dateTexte=&categorieLien=id>
24. Conseil national des politiques de lutte contre la pauvreté et les exclusions sociales. 8 janvier 2013 : Avis du CNLE sur la Conférence nationale contre la pauvreté et pour l'inclusion sociale. Paris : CNLE ; 2013. 4 p. URL : http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CNLE_sur_Conference_lutte_contre_la_pauvrete_8_janvier_2013.pdf
25. Conseil national du Sida. VIH et commerce du sexe : garantir l'accès universel à la prévention et aux soins. Paris : CNS ; 2010. 52 p. URL : http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2010-09-16_avi_fr_prevention-2.pdf
26. Giami A, Beaubatie E, Le Bail J. Caractéristiques sociodémographiques, identifications de genre, parcours de transition médicosychologiques et VIH/Sida dans la population trans. Premiers résultats d'une enquête menée en France en 2010. BEH 2011(42) : 433-437. URL : www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/.../BEH-n-42-2011
27. Espineira K. La construction médiatique des transidentités. Une modélisation sociale et médiaculturelle. Thèse de doctorat : Lettres, Sciences humaines et sociales : Nice-Sophia Antipolis : 2012.
28. Alessandrin A. Du « transsexualisme » aux devenirs Trans. Thèse de doctorat : Sociétés, Politique, Santé publique. Sociologie : Bordeaux 2 : 2012. URL : <http://www.theses.fr/2012BOR21923/document>
29. Zeggar H, Dahan M. Évaluation des conditions de prise en charge médicale et sociale des personnes trans et du transsexualisme. Paris : Inspection générale des affaires sociales ; 2012. 107 p. URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/124000209/index.shtml>
30. Cazein F, Le Strat Y, Le Vu S et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2011. BEH 2012 (46-47) : 528-533. URL : www.invs.sante.fr/Publications-et...et.../BEH-n-46-47-2012
31. COMEDE, Médecins du monde, AIDES. Continuité des soins en Guyane [Rapport], décembre 2012. http://www.migrantsoutremer.org/IMG/pdf/Continuite_des_soins_en_Guyane_VF3-3.pdf
32. Ministère de la Santé et des Sports. Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014. Paris : Ministère de la Santé et des Sports ; 2010. 266 p. URL : www.sante.gouv.fr/.../plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf

Annexe

Interactions médicamenteuses

Généralités sur les interactions médicamenteuses

Les interactions d'ordre pharmacodynamique

Elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi, on n'associera pas deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique (2INNTI par exemple ou deux analogues nucléotidiques phosphorylés par les mêmes kinases) ou la même toxicité (par exemple deux médicaments ayant une toxicité rénale, ou deux médicaments provoquant des rashes). Ces interactions sont relativement prévisibles dès lors que le mécanisme d'action et le profil de tolérance sont connus. Ces interactions ne seront pas évoquées ici.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique

Ces interactions sont dues à une augmentation ou diminution des concentrations d'un médicament lors de l'association avec un deuxième médicament. La plupart de ces interactions surviennent soit par induction enzymatique (augmentation de l'activité d'une enzyme par augmentation de sa synthèse sous l'effet d'un médicament inducteur), soit par inhibition (compétition de 2 médicaments pour la même enzyme). Nombre de ces interactions font intervenir l'enzyme qui métabolise plus de 60 % des médicaments commercialisés, le cytochrome P 450 (CYP) 3A, ou encore le CYP2B6 pour les INNTI. Le ritonavir et le cobicistat sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, associés aux IP (IP/r) ou à l'elvitégravir pour en améliorer les propriétés pharmacocinétiques (allongement de leur demi-vie et augmentation des concentrations). Les interactions sont nombreuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A et associés aux IP/r ou à l'elvitégravir/cobicistat. La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant, peu spécifique, qui diminue les concentrations des médicaments associés métabolisés par des CYP ou d'autres enzymes tels que les gluconyltransferases (UGT). Les INNTI (sauf rilpivirine), sont des inducteurs modérés principalement du CYP3A. Ces interactions peuvent être anticipées dès lors que le profil métabolique est bien établi. Des interactions peuvent également faire intervenir des protéines localisées au niveau des membranes cellulaires ou transporteurs. Elles sont généralement d'intensité moindre que celles impliquant les enzymes du métabolisme, mais leurs conséquences cliniques plus difficiles à interpréter. Ces transporteurs sont classiquement divisés en deux familles, ceux qui facilitent l'entrée dans la cellule (transporteur d'entrée de la famille des Solute Carrier transporteurs «SLC» tel que l'OATP1B1 qui facilite l'entrée des statines dans l'hépatocyte) ou qui facilitent la sortie de la cellule et nécessitant de l'ATP [famille des «ATP Binding Cassette, ABC transporteurs» tel que la P-glycoprotéine (P-gp) ou le transporteur MRP2].

Les interactions citées ci-après ne sont pas exhaustives. Elles ont été sélectionnées en fonction des risques encourus et de la fréquence de prescriptions.

Les recommandations issues des Résumés des caractéristiques des produits de l'ANSM ou de l'EMA ne sont pas référencées.

Sites Internet à consulter

<http://www.hiv-druginteractions.org/>

<http://www.hep-druginteractions.org/>

ou le thesaurus de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

sites payants : <http://www.medscape.com/>

et dictionnaire Vidal papier ou en ligne (sur abonnement)

Interactions entre les antirétroviraux et les médicaments de l'hépatite C

Outre les interactions entre certains INTI les plus anciens et la ribavirine, du fait des caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI, IP/r et des IP-VHC, télaprevir et bocéprevir, les interactions sont bidirectionnelles, effet des antirétroviraux (ARV) sur les concentrations de bocéprevir et télaprevir et inversement, sans que les mécanismes soient toujours bien compris. Le tableau décrit l'évolution des AUC (et C_{min} concentration résiduelle) lors de la co-administration de la trithérapie VHC avec les antirétroviraux à partir des études réalisées chez des volontaires sains [1-3].

↗ augmentation; ↘ diminution; ↔ pas de changement cliniquement significatif. STP, suivi thérapeutique pharmacologique

ARVs	Trithérapie VHC				
	ribavirine	bocéprevir		télaprevir	
		Effet sur les ARV	Effet sur le Bocéprevir	Effet sur les ARV	Effet sur le Télaprevir
zidovudine	↗ risque d'anémie déconseillée				
didanosine	↗ risque d'acidose lactique déconseillée				
ténofovir		↔	↔	↗ 30 %	↔
association possible					
emtricitabine/ abacavir/ lamivudine	association possible				
efavirenz		↗ 20 %	↘ 20 % ↘ C_{min} 40 %	↘ 7 %	↘ 26 % ↘ C_{min} 47 %
		Association déconseillée		Association possible si posologie ↗ à 1125mgx3/j	
névirapine		Pas de données disponibles			
		Association déconseillée			
étravirine		↘ 23 % ↘ C_{min} 29 %	↔	↔	↘ 16 % ↘ C_{min} 25 %
		Association possible			
rilpivirine		↗ 39 % ↗ C_{min} 51 %	↔	↗ 79 % ↗ C_{min} 89 %	↔
		Association possible mais renforcer la surveillance de la tolérance de la rilpivirine			

ARVs	Trithérapie VHC				
	ribavirine	bocéprevir		télaprevir	
		Effet sur les ARV	Effet sur le Bocéprevir	Effet sur les ARV	Effet sur le Télaprevir
atazanavir/r		↓ 35 % ↓ C _{min} 49 %	↔	↑ 17 % ↑ C _{min} 85 %	↓ 20 % ↓ C _{min} 15 %
		Association possible, STP ATV recommandé			
darunavir/r		↓ 44 % ↓ C _{min} 59 %	↓ 32 % ↓ C _{min} 35 %	↓ 40 % ↓ C _{min} 42 %	↓ 35 % ↓ C _{min} 32 %
		Association non recommandée, utilisation exceptionnelle possible sous réserve de STP			
lopinavir/r		↓ 34 % ↓ C _{min} 43 %	↓ 45 % ↓ C _{min} 57 %	↔ ↑ C _{min} 14 %	↓ 54 % ↓ C _{min} 52 %
		Association déconseillée			
fosamprenavir/r		-	-	↓ 47 % ↓ C _{min} 56 %	↓ 32 % ↓ C _{min} 30 %
		Pas de données		Association déconseillée	
raltégravir		↔	↔	↑ 31 %	↔
		Association possible			
dolutégravir		↔	pas de donnée, pas d'interaction attendue	↑ 25 % ↑ C _{min} 37 %	↔
		Association possible			
maraviroc		↑ 128-202 % ↑ C _{min} 178 – 262 %	↔	↑ 849 % ↑ C _{min} 917 %	↔
		Association possible avec posologie de maraviroc ↓150 mg x2/j + STP maraviroc conseillé			

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique.

RÉFÉRENCES

1. Burger DM. Drug-drug interactions in HCV therapy. 2nd global workshop on HCV therapy advances. Rome 2012.
2. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. Hepatology 2012 ; 55 : 1620-8.
3. Garg V, Chandorkar G, Yang Y et al. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2013 ; 75 : 431-9.

Interactions entre les antirétroviraux et les antituberculeux

Ce tableau indique les éléments de choix de la rifamycine (rifampicine ou rifabutine) en association aux antirétroviraux.

Rifamycine	Traitement antirétroviral		
	INNTI	IP/r	INI
Rifampicine 10 mg/kg/j	<p>Choix préférentiel : Efavirenz 600 mg/j [1,2] (800 mg/j uniquement si sous dosage documenté)</p> <p>Alternative : Névirapine 400 mg/j (pour les patients déjà sous névirapine au diagnostic de tuberculose)</p>	<p>Association déconseillée : (la rifampicine diminue de façon importante les concentrations des IP même associés au ritonavir)</p>	<p>Alternative : Raltegravir 400 mg x2/j. (l'étude ANRS12180-Reflate TB a montré qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du raltegravir [3,4])</p>
Rifabutine	<p>Efavirenz 600 mg/j</p> <p>Rifabutine 450 mg/jour (600 mg/j si sous-dosage documenté)</p>	<p>Alternative : Pas de modification de posologie des IP/r, diminuer la dose de rifabutine (Les IP/r inhibent le métabolisme de la rifabutine avec augmentation de ses concentrations et celles de son métabolite le 25-O-desacetyl rifabutine, ce qui nécessite une diminution de la posologie de la rifabutine) Dose de rifabutine [5] : – 150 mg tous les deux jours ou 3 fois /semaine ; – 150 mg/j si sous dosage documenté</p>	<p>Raltegravir [6] Pas d'ajustement de posologie nécessaire</p> <p>Elvitgravir/cobicistat [6] Augmentation importante des concentrations de 25-O-desacetyl rifabutine Expérience limitée. Association non recommandée</p>

RÉFÉRENCES

- Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. CAMELIA (ANRS1295– CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1471-81.
- Bonnet M, Bhatt N, Baudin E et al. CARINEMO study group. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 303-12.
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al. Efficacy and Safety of Raltegravir vs Efavirenz for the Treatment of HIV/TB Patients : 48-Week Results of the ANRS 12 180 Reflate TB Trial. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract 853.
- Sauvageon H, Grinsztejn B, Arnold V et al. Pharmacokinetics of Two Doses of Raltegravir in Combination with Rifampin in HIV-TB Co-infected Patients, an ANRS 12 180 Reflate TB Sub-study. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract 539.
- Naiker S, Connolly C, Wiesner L et al. Pharmacokinetic evaluation of different rifabutin dosing strategies in African tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. 18th CROI, Boston 2011. Abstract 650.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. [http ://aidsinfo.nih.gov/content/Files/AdultandAdolescentGL.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/content/Files/AdultandAdolescentGL.pdf)

Interactions entre les antirétroviraux et les médicaments antipaludéens

Les interactions sont dans le sens effet des ARV sur les médicaments antipaludéens.

↗ concentrations augmentées, ↘ concentrations diminuées, ↔ concentrations inchangées

D'après les recommandations de l'EACS [1].

Médicaments et voie métabolique principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des antipaludéens	
	INNTI	IP et inhibiteurs du CYP3A
méfloquine CYP3A4	↘ probablement sans conséquence clinique	
artémisine CYP2B6, 3A4, 2C19	↘ (surtout si EFV) ↘ métabolite principal (surtout si NVP)	↗ surveiller l'apparition de signes de toxicité
luméfantrine CYP3A4	↘	↗ +++ éviter association
atovaquone proguanil CYP2C19		↘
doxycycline élimination urinaire sans métabolisme	↔	↔
	Pas de données, mais interaction peu probable	
chloroquine CYP3A4, 2D6	↔	↔
quinine CYP3A4, 2D6	↘ envisager augmentation posologie	↗ surveiller l'apparition de signes de toxicité
primaquine CYP1A2, 2D6, 3A4	Pas de données ↘ possible	Pas de données ↗ possible

RÉFÉRENCE

1. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v6.1 de novembre 2012. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>

Interactions entre les antirétroviraux et les médicaments antinéoplasiques

Les interactions entre médicaments antinéoplasiques et antirétroviraux sont complexes et font intervenir des interactions d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A et des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité.

Médicaments antinéoplasiques	Voie métabolique Voie d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
Antinéoplasiques cytotoxique		
Taxanes : Docetaxel ¹ Paclitaxel ²	CYP3A majoritaire	IP associé au ritonavir* et combinaison thérapeutique comprenant du cobicistat : inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques.
Alcaloïdes de la pervenche ¹ : Vincristine Vinblastine Vinorelbine Vindésine		Surveiller la tolérance, voire diminution de posologie
Etoposide, VP16		Atazanavir sans ritonavir* : augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques. Surveillance de la tolérance
Irinotecan ³		INNTI :
Ifosfamide ²		diminution modérée des concentrations des cytotoxiques.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase		Conséquences cliniques non évaluées
Imatinib ²	+CYP2B6	Raltégravir : pas d'interaction attendue
Erlotinib Sumatinib Sorafenib Thiotepa Tamoxifène Exemestane		* l'importance de l'inhibition peut varier en fonction des IP associés au ritonavir : ¹ interaction sévère ² Interaction modérée ainsi kétoconazole :
Inhibiteurs du Protéasome		+ imatinib augmentation des concentrations de +30 à 40% ;
Bortezomib ²		+ bortézomib : +35%
Corticostéroïdes : Prednisone Méthyl prednisolone Dexaméthasone	+ CYP2C19	³ Contre indication avec l'atazanavir qui inhibe l'UGT1A1 qui élimine le métabolite actif SN-38
Cyclophosphamide Dacarbazine Bendamustine ATU	Autres CYP CYP 2B6, 3A4, 2C CYP1A2> CYP2E1 CYP1A2	INNTI et certains IP inducteurs (tels que ritonavir*) : diminution modérée des concentrations des cytotoxiques.
Melphalan Doxorubicine Mitomycine Mitoxantrone Bléomycine	Autres (conjugaison, etc.)	Conséquences cliniques non évaluées * l'effet inducteur potentiel du ritonavir faible dose et des associations fosamprenavir ou tipranavir avec ritonavir est très mal évalué
Méthotrexate Fluoro-uracile Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine Lenalidomide	Élimination par voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables Attention à la toxicité rénale du ténofovir
Anticorps monoclonaux antinéoplasiques		
Rituximab Alemtuzumab Cetuximab Panitumumab Trastuzumab Bevacizumab	Dégradation peptidique	Interactions peu probables

Principales interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les antinéoplasiques

Chimiothérapie Anticancéreuse	Voies métaboliques	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (ex. : cyclophosphamide)	CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 2A4/5	+ IP : AUC \nearrow 50 %	\nearrow myélotoxicité, troubles digestifs, arythmie, cystite hémorragique
Anthracyclines (ex. : doxorubicine)	CYP 3A4, 2D6	Pas de modification AUC par IP	\nearrow possible de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (ex. : vincristine)	CYP 3A4	\nearrow des concentrations de vinca alcaloïdes	\nearrow possible de la myélosuppression et des neuropathies autonome/périphérique
Podophylotoxines (ex. : étoposide)	CYP 3A4, 2E1, 1A2	\nearrow des concentrations d'étoposide avec IP	\nearrow risque accru de toxicité hépatique et hématologique
Camptothécines (ex. : irinotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	\nearrow de l'exposition en présence d'un IP	\nearrow de la myélosuppression CI avec ATV et IDV
Taxanes (ex. : paclitaxel)	CYP 2C8, 3A4	\nearrow concentrations des taxanes par les IP	\nearrow myélotoxicité et neuropathies toxicité sévère avec LPV/r, réduction de la dose
Antimétabolites (ex. : methotrexate, cytarabine)	Indépendantes des CYPs	Interactions improbables avec IP et INNTI mais possibles avec INTI	Pas de modification de posologie avec IP et INNTI, prudence avec INTIs si voies métaboliques similaires Néphrotoxicité de l'association methotrexate/ténofovir
Cisplatine, rituximab	Indépendantes des CYPs	Peu probables	RAS sauf potentialité de néphrotoxicité accrue du cisplatine avec ARV néphrotoxiques (TDF)

Un exemple d'interaction complexe : agents alkylants et antirétroviraux

Agents alkylants / Antirétroviraux	Conduite pratique
<p>Cyclophosphamide : subit deux voies de métabolisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une activation métabolique (4-hydroxylation) médiée par les CYPs 2B6 > 2C9 et > 3A4 ; – une inactivation (mineure = 10 %) en métabolites (chlorés) neuro-toxiques. <p><i>Conséquences :</i></p> <p>En association au ritonavir (IP/r, cobicistat) l'induction du 2B6 et l'inhibition du 3A4 peuvent conduire à une réduction de la neurotoxicité, une augmentation de l'efficacité (plus de cyclophosphamide susceptible d'être activée) et de la myélotoxicité propre à la cyclophosphamide.</p> <p>Avec l'éfavirenz (et autres INNTIs), l'effet inducteur sur les CYPs peut entraîner à la fois une augmentation de l'efficacité (2B6 et 3A4) et de la neurotoxicité (3A4)</p> <p>L'éfavirenz et l'étravirine inhibent le 2C19 et réduisent l'efficacité de la cyclophosphamide, mais cet effet inhibiteur est compensé par l'induction du 2B6.</p> <p>La rilpivirine induit le 2C19 et accroît quant à elle le risque de toxicité</p> <p>De plus, la présence de ZDV peut accroître la myélotoxicité.</p>	<p>Surveillance de la fonction hématopoïétique et de la tolérance générale au traitement anticancéreux si IP/r ou INNTIs.</p> <p>Réduction de posologie si nécessaire.</p> <p>Suivi thérapeutique pharmacologique.</p> <p>Conséquences cliniques difficilement prévisibles.</p>
<p>Ifosfamide : administrée sous forme racémique, le métabolisme est stéréosélectif</p> <ul style="list-style-type: none"> – Elle subit une bio-activation par les CYP3A (OH métabolites). – Les deux stéréo-isomères sont substrats des CYP 3A4 et 2B6. <p><i>Conséquences :</i></p> <p>L'induction des CYP3A4 par les INNTIs accroît l'activité cytostatique et la toxicité de l'ifosfamide (myélosuppression, arythmie...). Le risque de neurotoxicité est accru.</p> <p>L'association aux IP/r risque de réduire l'efficacité anticancéreuse (inhibition de l'activation).</p>	<p>Une surveillance clinique s'impose dans l'attente de données pharmacocliniques consistantes.</p> <p>Des données <i>in vitro</i> montrent la capacité de l'ifosfamide à réduire les concentrations d' IP.</p> <p>Suivi thérapeutique pharmacologique si possibilité.</p>

Remarques : Les données cliniques sont parcellaires et sur de petites séries. L'impact pharmacocinétique est *a priori* limité mais la pharmacodynamie (efficacité/toxicité) semble plus affectée. Dans l'attente de travaux plus conséquents la prudence est de mise et une surveillance pharmacoclinique recommandée si ces associations sont prescrites.

Interactions entre les antirétroviraux et les médicaments immunosuppresseurs du patient transplanté

Les médicaments immunosuppresseurs utilisés dans la prévention et le traitement du rejet de greffe pour lesquels il faut craindre des interactions majeures sont ceux métabolisés par le CYP3A : les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et les inhibiteurs de la mTOR (sirolimus et évérolimus). Leur métabolisme est inhibé de façon importante par le ritonavir, le cobicistat et le télaprevir et bocéprevir. La posologie de ces immunosuppresseurs est adaptée en fonction de leur concentration sanguine résiduelle (suivi thérapeutique pharmacologique, STP) qui doit être mesurée très régulièrement lors de l'association avec ces antiviraux. Il n'y a pas de modification des concentrations des antiviraux associés. Il n'y a pas d'interaction décrite avec les INTI et le raltegravir, ni avec l'acide mycophénolique.

IS et voies métaboliques	Effet des antiviraux sur l'AUC des immunosuppresseurs associés et conduite à tenir				
	IP/r ou ATV associé au cobicistat	INNTI	raltégravir	télaprevir	bocéprevir
Ciclosporine CYP3A	Diminution de la dose de 4 à 5 fois, voire plus ¹ STP quotidien jusqu'à équilibre des concentrations résiduelles	Diminution modérée des concentrations avec efavirenz Association probablement possible avec etravirine mais non évaluée	Pas d'interaction	AUCx4 chez les volontaires sains ³ Expérience limitée	AUCx3 Posologie diminuée d'un facteur 2 à 3 ³ STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de ciclosporine faible 25 mg 2x/j
Tacrolimus CYP3A	↗ AUC (10 à 100fois) ² STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de tacrolimus très faible pouvant aller jusqu'à 0,2 ou 0,5 mg/ semaine			AUCx70 chez les volontaires sains ³ Expérience limitée	AUCx17 chez les volontaires sains ³ Posologie diminuée d'un facteur 5 à 10 chez les patients transplantés ⁴ STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de tacrolimus faible pouvant aller jusqu'à 0,5 mg/j ou 1j/2
Everolimus CYP 3A	Peu documenté STP rapproché		Pas d'interaction attendue	Pas de données	données patients limitées (↘ clairance de 52 %) et réduction des doses d'un facteur 2) ⁴ , STP quotidien de l'everolimus jusqu'à équilibre
Sirolimus CYP3A	Peu documentée STP rapproché				Pas de données Pas de données

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique.

RÉFÉRENCES

1. Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 ; 7(12) : 2816-20.
2. Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet* 2007 ; 46 : 941-52.
3. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL, Everson GT. Review and Management of Drug Interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hepatology* 2012 ; 55 : 1620-28.
4. Coilly A, Furlan V, Roche B et al. Practical Management of Boceprevir and Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 5728-34.

Interactions entre les antirétroviraux et les contraceptifs oraux

Recommandations pour la prescription de la contraception hormonale (œstrogènes et progestatifs et œstroprogestatifs) en association avec les antirétroviraux [1,2]. À noter que l'étonogestrel contenu dans l'Implanon, est induit par les IP/r avec diminution de l'efficacité contraceptive [2].

↗ concentrations augmentées, ↘ concentrations diminuées, ↔ concentrations inchangées

ARV	Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives	Recommandations
Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (RTV)		
atazanavir/ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE
darunavir/ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 44 % norethindrone AUC ↓ 14 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
lopinavir/ritonavir	éthinyloestradiol AUC ↓ 42 % norethindrone AUC ↓ 17 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Inhibiteurs de protéase sans ritonavir		
atazanavir	éthinyloestradiol AUC ↑ 48 % norethindrone AUC ↑ 110 %	Les œstroprogestatifs ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
efavirenz	éthinyloestradiol ↔ levonorgestrel AUC ↓ 83 % norelgestromin AUC ↓ 64 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
névirapine	éthinyloestradiol AUC ↓ 20 % norethindrone AUC ↓ 19 %	Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
étravirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 22 % norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
rilpivirine	éthinyloestradiol AUC ↑ 14 % norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
Inhibiteur d'intégrase		
raltégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5)		
maraviroc	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse et inhibiteur de fusion		
Tous	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire

RÉFÉRENCES

- Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Fridmann S, Goujard C, Taburet AM, Faucher P. Particularités de la contraception chez les femmes infectées par le VIH. Références en Gynécologie-Obstétrique 2013; 16 : 1-5.

Interactions entre les antirétroviraux et les statines

L'interaction est dans le sens effet des antiviraux sur les concentrations de statines [1]. La myotoxicité des statines est concentration dépendante. Toutes les statines sont substrat du transporteur qui favorise leur entrée dans l'hépatocyte, l'OATP. Les interactions les plus importantes sont liées à l'inhibition du CYP3A qui métabolise certaine statine (simvastatine et à un moindre degré l'atorvastatine). À profil d'interaction identique, voire moindre, certaines statines sont plus efficaces que d'autres, ainsi rosuvastatine est plus efficace que pravastatine pour diminuer le LDL cholestérol (mais sans démonstration à ce jour d'une supériorité sur des critères cliniques de morbidité) [2].

Les INNTI ne provoquent pas d'interaction majeure, leur caractère inducteur enzymatique peut nécessiter une augmentation de posologie de la statine associée. Le suivi de l'efficacité biologique et des CPK est recommandé.

Statine et voie métabolique	ATV	Importance de l'interaction (augmentation AUC de la statine)	Recommandation pour l'utilisation des statines
Simvastatine CYP3A	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat télaprevir et bocéprévir	Jusqu'à x 30	Contre-indication
Atorvastatine CYP3A	tipranavir/ritonavir télaprevir	x10 x8	Contre-indication
	Autres IP associés ritonavir et ARVs associés cobicistat bocéprévir	x2 - 10	Débuter le traitement par la plus faible dose Dose maximale journalière = 20 mg
Pravastatine Élimination rénale	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat télaprevir et bocéprévir	x0,7 - 1	Débuter le traitement à la posologie standard recommandée Augmenter la posologie si nécessaire
Rosuvastatine Élimination rénale		x1 - 3	Si traitement nécessaire, débiter à la posologie de 5 mg Augmenter la posologie si nécessaire, et vérifier régulièrement l'absence d'effets indésirables Dose maximale journalière = 10 mg
Fluvastatine CYP2C		Pas de données	Absence de données Association probablement possible Débiter à la posologie standard

RÉFÉRENCES

1. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. Clin Pharmacokin. 2013 May 24. [Epub ahead of print]
2. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. AIDS 2010 ; 24(1) : 77-83.

Interactions entre les antirétroviraux et les hypoglycémiant oraux

Il n'y a pas dans cette classe de médicaments, de médicament inhibiteur ou inducteur enzymatique. Le risque d'interaction est donc dans le sens de l'effet des antiviraux sur les médicaments hypoglycémiant [1].

Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie orale

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Interactions connues
Biguanides	metformine	Urinaire sous forme inchangée Substrat transporteur MATE-2	Associer avec prudence aux médicaments néphrotoxiques.
Sulfamides hypoglycémiant	glibenclamide	Métabolisme hépatique Via CYP2C9	Augmentation des concentrations avec antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole) et diminution des concentrations avec les inducteurs (bosentan, rifampicine)
	gliclazide		
	glimépiride		
	glipizide		
Insulino sécréteurs. Méglitinides	répaglinide	Métabolisme hépatique CYP2C8+CYP3A (mineur). Substrat OATP1B1	+ Antifongiques azolés ↗ minimise des conc. + gemfibrozil ou ciclosporine ↗↗ importante des concentrations + rifampicine ↘ concentration
Inhibiteurs des l'α-phaglycosidases	acarbose	Non absorbé	aucune
	miglitol	Urinaire sous forme inchangée	Au niveau de l'absorption de certaines molécules, mais sans conséquences cliniques
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP)-4	sitagliptine	80 % urines sous forme inchangée. CYP3A voie mineure	Interaction possible avec inhibiteurs puissants CYP3A en cas d'insuffisance rénale sévère
	vildagliptine	Hydrolyse; pas d'implication des CYP	Peu probable
	saxagliptine	CYP3A et métabolite actif	Prudence avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (ritonavir) mais probablement conséquences cliniques faibles (balance entre modification substance mère et métabolite actif)
	linagliptine	Élimination principalement biliaire sous forme inchangée Substrat de la P-glycoprotéine P (Pgp)	Inhibiteur faible du CYP3A. ↗AUC simvastatine 34 % + ritonavir AUCx2 (pertinence clinique ?) Ne pas associer aux inducteurs enzymatiques.

Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie SC

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Recommandations
Insulines	insuline	-	Interactions peu probables
Analogues du glucagon like peptide (GLP)-1	exénatide	rénale inchangée	
	liraglutide	-	

RÉFÉRENCE

1. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents : pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. Trends Pharmacol Sci 2012; 33(6) : 312-22.

Interactions entre les antirétroviraux et les antidépresseurs

Les IP/r pourraient modifier les concentrations des médicaments antidépresseurs. Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites à partir d'études réalisées chez les volontaires sains ou les interactions possibles en fonction des voies métaboliques des antidépresseurs [1, 2]. Le risque d'interaction avec les INNTI est probablement moindre et pourrait être due à leur effet inducteur enzymatique. Dans tous les cas, le traitement sera débuté par la dose la plus faible recommandée qui sera si nécessaire augmentée par palier. La posologie des antidépresseurs sera revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.

Antidépresseurs	ARV	Effet des ARVs sur les antidépresseurs
Antidépresseurs tricycliques	IP/r	↗ possible des concentrations
Sertraline CYP2B6 (principal), 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 Faible inhibiteur CYP2D6 et 3A4	efavirenz	↘ AUC 39 %
	darunavir	↘ AUC 49 %
Paroxétine CYP2D6 (substrat et inhibiteur)	fosamprenavir	↘ AUC 50 %
	darunavir	↘ AUC 40 %
	ritonavir	↗ possible des concentrations
Venlafaxine CYP2D6, 3A4 (mineur) Faible inhibiteur CYP2D6	ritonavir	↗ possible des concentrations
Citalopram CYP2C19, 3A4, 2D6 (mineur) Faible inhibiteur CYP2D6	ritonavir	↗ possible des concentrations
Mirtazapine CYP2D6, 3A4, 1A2 (mineur)	IP	↗ possible des concentrations

RÉFÉRENCES

1. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v6.1 de novembre 2012. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>
2. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Interactions entre les antirétroviraux et les analgésiques, drogues et traitements de substitution

Compte tenu des effets inhibiteurs et inducteurs des antiviraux, les interactions avec les médicaments analgésiques, les traitements de substitution et les drogues existent et peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables (par exemple, dépression respiratoire pour les morphiniques associés à des inhibiteurs de leur métabolisme) ou une diminution de l'efficacité (par exemple syndrome de manque avec méthadone lors de l'association avec les INNTI) [1,2,3]. ↗ = augmentation des concentrations, si association aux inhibiteurs du CYP3A4 : IP/r, ARV+cobicistat, boceprevir, telaprevir. ↘ = diminution des concentrations si association aux inducteurs enzymatiques : INNTI (efavirenz, névirapine et à un moindre degré etravirine).

Médicaments	Voies métaboliques principales	Effet des antiviraux (ARV, bocéprevir, télaprevir) sur les médicaments associés
paracétamol	UGT principale	Peu probable et sans conséquence clinique
tramadol	CYP2D6 (principale-> métabolite actif), CYP2B6, CYP3A	Données limitées. ↗ possible si association aux inhibiteurs du CYP3A4
codéine	CYP2D6 (->morphine), CYP3A4, UGT	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
oxycodone	CYP3A4 (principale), CYP2D6	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
morphine	UGT	↘ avec INNTI, peu de conséquences cliniques
fentanyl	CYP3A (principale)	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cannabis	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cocaine	Non CYP, CYP3A4 (mineure)	Peu probable
amphétamine	Inconnue (possiblement CYP2C)	Inconnu mais peu probable
kétamine	CYP3A, CYP2B6, CYP2C9	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
méthadone	CYP2B6, CYP3A4 (mineure)	↘ avec IP/r (-50 % LPV/r, moindre pour autres IP/r) et INNTI (-40-50 % EFV et NVP, -10 % ETV) Risque de syndrome de manque
buprénorphine (B)	CYP3A mais norbuprénorphine (N) métabolite actif	↘ avec INNTI (-50 % B et -70 % N avec EFV et NVP). Risque de syndrome de manque ↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4 (x2 pour IP/r sauf +10 % LPV/r). ↗ toxicité

RÉFÉRENCES

1. Back D, 2nd global workshop on HCV therapy advances. Rome 2012.
2. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v6.1 de novembre 2012. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>
3. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care 2011; S11 : S276-87.

Interactions entre les antirétroviraux et les médicaments antiacides

Les médicaments antiacides sont susceptibles le plus souvent de diminuer les concentrations de certains médicaments associés par deux mécanismes :

- antiacides topiques par diminution de l'absorption : il est conseillé de décaler la prise d'au moins 2 h de tout médicament administré par voie orale associé à un traitement antiacide topique ;
- les antiacides systémiques, antagoniste des récepteurs H2 (antiH2), cimétidine/ranitidine/famotidine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), oméprazole, lansoprazole... en modifiant le pH gastro-intestinal modifient l'absorption de certains médicaments, en modifiant leur solubilité. Leurs concentrations peuvent être modifiées par les médicaments inducteurs/inhibiteurs, mais la pertinence clinique est faible.

Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites [1].

↗ concentrations augmentées, ↘ concentrations diminuées

antiacides	IP/r	INNTI	INI	Autres ARV : INTI / Maraviroc
Antiacides topiques			Décaler les prises d'au moins 2 h	
Anti-H2	↘ atazanavir Dose la plus faible d'antiacide et administrer anti-H2 >10 h avant atazanavir toujours associé au ritonavir	↘ rilpivirine Prendre anti-H2 2 h avant ou 4 h après rilpivirine	Pas d'interaction significative avec elvitégravir/cobicistat	Pas d'interaction
IPP	↘ atazanavir Association déconseillée en l'absence de ritonavir Administrer IPP >12 h avant atazanavir/r ↘ IPP par darunavir et tipranavir	↘ rilpivirine Ne pas associer	↗ raltégravir Sans conséquence clinique Pas d'interaction significative avec elvitégravir/cobicistat	Pas d'interaction

RÉFÉRENCE

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Interactions entre les antirétroviraux et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5

Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (PDE5) sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les dysfonctions érectiles (DE). Les PDE5 sont métabolisés par le CYP3A, il y a donc une augmentation de leurs concentrations lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A. Les concentrations des inhibiteurs de PDE5 diminuent lors de l'association avec les INNTI inducteurs (efavirenz, nevirapine, etravirine). Envisager une augmentation de la dose de l'inhibiteur de PDE5 pour obtenir un effet thérapeutique.

Inhibiteurs de PDE5	Modifications pharmacocinétiques en présence de ritonavir*	Recommandations [1]	
		HTAP	DE
sildénafil	AUC sildénafil x11 en présence de ritonavir	Contre-indication	Ne jamais dépasser 25 mg toutes les 48h. Surveiller les effets indésirables
tadalafil	AUC tadalafil x>2 en présence ritonavir	<p>Patients sous IP/r : débiter avec tadalafil 20mg/j et augmenter la dose à 40 mg en fonction de la tolérance</p> <p>Patients sous tadalafil nécessitant IP/r : arrêter tadalafil 24 h avant l'initiation du traitement par IP/r, puis 7 jours après le début de l'IP/r, réintroduire tadalafil 20 mg, et augmenter à 40 mg en fonction de la tolérance</p>	<p>Débiter avec une dose de 5 mg</p> <p>Ne jamais dépasser 10 mg toutes les 72 h</p>
vardénafil	AUC vardénafil X49 en présence ritonavir	Contre-indication	<p>Contre-indication chez les hommes > 75 ans</p> <p>Association déconseillée. Si traitement nécessaire, débiter par 2,5 mg toutes les 72 h</p>

*Études réalisées avec le ritonavir. Résultats extrapolables à evitégravir/cobicistat.

RÉFÉRENCE

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Interactions autres

Corticoïdes inhalés

Une augmentation des concentrations systémiques de budesonide et fluticasone métabolisés par le CYP3A a été décrite lors de l'association avec les IP/r, et est très probable avec telaprevir et boceprevir. L'association est donc déconseillée pour éviter la survenue d'effets indésirables d'une corticothérapie avec syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne à l'arrêt. Si des corticoïdes inhalés sont nécessaires, il conviendra de privilégier beclométhasone.

Interactions avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires

Les antivitamines K (AVK – warfarine, fluindione et acenocoumarol) sont métabolisées par plusieurs voies enzymatiques (CYP2C, CYP3A, etc.) pouvant être induites ou inhibées par les antirétroviraux. Un suivi régulier de l'INR est recommandé lors de la mise sous traitement d'un patient sous antirétroviraux inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Il y a peu de données avec les nouveaux anticoagulants oraux (NACO – dabigatran, rivaroxaban...). En l'absence de paramètre biologique pour suivre leur efficacité, et d'antagoniste utilisable en cas de surdosage, leur utilisation doit être prudente et les AVK doivent être privilégiés [1].

	IP/r*	INNTI
warfarine et autres AVK	<p>↗ ou ↘ des concentrations de warfarine ou autres AVK. +DRV/r ↘ S-warfarine AUC 21 % Suivi régulier de l'INR en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt d'un IP/r</p>	<p>↗ ou ↘ des concentrations de warfarine ou autres AVK avec efavirenz et névirapine. Suivi régulier de l'INR et adapter la dose d'AVK ↗ possible des concentrations avec l'etravirine</p>
rivaroxaban	AUC x2,5 en présence de ritonavir. Association non recommandée	
dabigatran	Pas de données, mais augmentation des concentrations lors de l'association à des inhibiteurs de la P-gp	
clopidogrel		Inhibition possible de la formation du métabolite actif avec etravirine. Association à éviter

*Résultats probablement extrapolables à evitegravir/cobicistat.

RÉFÉRENCE

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Médicaments métabolisés par le CYP3A et à faible marge thérapeutique à ne pas associer aux inhibiteurs puissants (IP/r, ARV +cobicistat, bocéprevir, télaprevir)

Médicaments cardiovasculaires :

Amiodarone

Médicaments du SNC :

Pimozide, midazolam, triazolam

Autres médicaments :

Dérivés de l'ergot de seigle

Alfuzosine

Salmeterol (par voie systémique)

Cisapride (non disponible en France)

Colchicine

RÉFÉRENCE

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version février 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Index

A

Accès aux droits 117, 438, 447
Accès aux soins 445
Accident d'exposition au sang (AES) 391
Accident d'exposition sexuelle (AES) 391
Accouchement 319
ADN – VIH 100, 375
Adolescent 349
Affection de longue durée (ALD) 118, 438
Agence régionale de Santé (ARS) 423
Aide Médicale d'État (AME) 439, 448
Aide au retour à domicile 415
Alcool 35, 122
Allaitement 327
Allocations 448
Annonce du diagnostic (dispositif d')
– séropositivité VIH 116, 349
– cancer 223
Antagonistes de CCR5 95, 96, 99, 371
Antalgiques 224, 229, 466
Anti-acides (IPP, anti-H2) 467
Antidépresseurs 465
Antinéoplasiques 224, 458
Antipaludéens 281, 457
Antituberculeux 255-257, 456
Antiviraux du VHC 182, 454
Appartement de coordination
thérapeutique (ACT) 442
ARN – VIH 77, 79, 98, 101
Assistance médicale à la procréation
(AMP) 302
Associations (de patients) 47, 203, 414,
447
Auto-insémination 302
Autotests de dépistage 51
Athérosclérose 140

B

Barrière génétique 369
Bartonelloses 260
BCG 286, 346
Bilan
– annuel de synthèse 126-127, 410
– de suivi 125-127
– initial 80, 119, 409
– préconceptionnel 300
Blastomycose 269
Blip 97
Bronchopneumopathie chronique
obstructive (BPCO) 153
Buprénorphine 91, 131, 466
Burkitt (lymphome de) 233

C

Campylobacter 259
Cancer(s)
– anal 237
– broncho-pulmonaire 239
– col utérin 234
Candidoses 267
Carcinome hépatocellulaire (CHC) 174,
205-206
Cascade de prise en charge 27
Centre d'accueil et d'accompagnement à
la réduction des risques des usagers de
drogues (CAARUD) 419
Centre de dépistage anonyme et gratuit
(CDAG) 49
Centre de dépistage et de diagnostic des
IST (CIDDIST) 49
Centre d'hébergement et de réinsertion
sociale (CHRS) 443
Centre de santé sexuelle 49, 393, 413, 444
Centre de rétention administrative
(CRA) 418
Centre de soins d'accompagnement
et de prévention en addictologie
(CSAPA) 419

Charge virale VIH 77, 79, 98, 101
 Charge virale VHC 178, 182
 Charter (score) 161
 Child Pugh (score) 205, 219
 Chimiothérapie 224, 458
Chlamydia trachomatis 278
 Circoncision 60
 Circulaire « frontière » (hospitalisation de jour) 410
 Cirrhose 204
Clostridium difficile 259
 Coccidioïdomycose 268
 Co-infection VIH-VHB 195, 317, 347
 Co-infection VIH-VHB-VHD 202
 Co-infection VIH-VHC 173, 317, 347
 Comorbidités

- cardio-vasculaires 36, 140
- hépatiques 148, 173
- neurologiques 37, 158
- osseuses 154
- rénales 37, 143

 Concentrations résiduelles (Cmin) 113
 Conditions de vie 431
 Condylomes (ano-génitaux) 237, 273
 Consultation clinique complexe 412
 Consultation de synthèse 410
 Contraception 305, 462
 COREVIH 72, 422
 Couple sérodifférent 302
 Couverture

- complémentaire (CMU-C) 439, 447
- maladie universelle (CMU) 447
- sociale 438, 447

 Crédit (accès au) 435
 Cryoglobuline (infection VHC) 178
 Cryptococcose 266
 Cryptosporidiose 269
 Cytochrome P450 453
 Cytolyse hépatique 148
Cytomegalovirus 260

D

Déclaration obligatoire (DO) 26, 118
 Déficit cognitif 37, 158
 Démence associée au VIH 158

Départements français d'Amérique (DFA) 30, 47, 48, 71, 446
 Départements d'Outre Mer (DOM) 30, 47, 48, 71, 446
 Dépistage

- de l'infection VIH 41, 307, 327, 419
- de l'infection VHB 48
- de l'infection VHC 48
- des cancers 231
- des co-morbidités 127
- des IST 41, 271

 Dépression 37, 162
 Désir d'enfant 297
 Détenus 34, 418
 Diabète 135
 Dialyse rénale 112, 147
 Discrimination 433
 Dispositif d'annonce

- séropositivité VIH 116
- cancer 223

 Dispositif intra-utérin 306
 Dosages plasmatiques (ARV) 92, 113, 453
 Dysfonction sexuelle 131, 468
 Dyslipidémie 132
 Dysplasie cervicale 235

E

Échec virologique 97, 375
 Éducation thérapeutique du patient (ETP) 120, 203, 415
 Emploi 440
 Encéphalite VIH 264
 Enfant 339
 Enquête ANRS/VESPA-2 29, 34, 436
 Épidémie cachée 42
 Érythropoïétine (EPO) 188, 217, 228
 Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) 417, 442
 Établissement pénitentiaire 418
 Éthique 431
 Étrangers (PVVIH) 70, 445, 448
 Évaluation des pratiques professionnelles (EPP) 413
 Évaluation non invasive (fibrose hépatique) 174-176
 Exonération du ticket modérateur 118

F

- Facteurs de risque
 - cardio-vasculaires 34, 91, 140
 - insuffisance rénale 37, 83, 143
 - ostéoporose 154
- Fanconi (syndrome de) 146
- Fécondation in vitro (FIV) 303
- Femme (suivi chez la) 89, 127, 234
- Femme enceinte 274, 299, 308, 364
- Fibrates 135
- Fibrose hépatique 174-176
- Filières d'aval 415
- Fonds d'intervention régional (FIR) 413, 424
- Frottis cervical 128, 235

G

- Génériques (ARV) 102
- Glomérulopathie 145, 190
- Gonococcies 272
- Greffe hépatique 90, 205
- Greffe rénale 90, 148
- Grippe 265
- Grossesse 274, 299, 308, 364
- Guadeloupe 30, 446
- Guyane 30, 48, 71, 446

H

- Handicap 441
- Hébergement 442
- Hémophilie 34, 90
- Hépatite A 206
- Hépatite B chronique 195
- Hépatite C
 - aiguë 192
 - chronique 173
- Hépatite D (Delta) 202
- Hépatite E 207
- Hépatocarcinome 174, 204-206
- Hépatopathies 148
- Hépatotoxicité (des ARV) 148, 180
- Herpès simplex virus* 262
- Histoplasmose 268
- HIVAN (HIV associated nephropathy) 144
- HIV controllers 79
- HLA-B*5701 82

- Hodgkin (Lymphome de) 232
- Homosexuels 26, 43, 47, 69, 129
- Hôpital de jour (HDJ) 410-411
- Human Papillomavirus (HPV) 234-238
- Hospitalisation à domicile (HAD) 415
- Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) 26, 43, 47, 69, 129
- Hypercholestérolémie 132
- Hyperglycémie 135
- Hyperlipidémie 132
- Hypertension artérielle 142
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 154
- Hypertriglycéridémie 132
- Hypoglycémifiants oraux 136, 464
- Hypolipémiants 134, 463

I

- IGRAs (Interféron Gamma Release Assays) 256
- IL28B (Polymorphisme) 178, 193
- Immunosuppresseurs 226, 460
- Incidence de l'infection par le VIH 25, 43
- Indemnités journalières 448
- Indice de masse corporelle (IMC) 35, 119
- Infarctus du myocarde (IDM) 140
- Infections
 - bactériennes 258
 - digestives 259
 - opportunistes 251
 - sexuellement transmissibles (IST) 271
- Infertilité 301, 302
- Inhibiteur de fusion (IF) 99, 370
- Inhibiteurs d'intégrase (INI) 87, 96, 99, 371
- Inhibiteurs nucléos (t) idiques de la transcriptase inverse (INTI) 83, 94, 99, 369
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) 85, 95, 99, 370
- Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 132, 468
- Inhibiteurs de la protéase (IP) du VHC 180, 184
- Inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH 85, 94-96, 99, 370
- Initiation (traitement antirétroviral) 77

Insuffisance rénale 37, 112, 143, 190

Insulino-résistance 136

Interactions médicamenteuses 453

Interféron pégylé 184, 194, 198, 216

Interruption volontaire de grossesse (IVG) 307

Invalidité 441

IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome) 276, 278, 345

Isosporose 269

K

Kaposi (maladie de) 233

L

Leishmaniose viscérale 270

Lésions anales intra-épithéliales (AIN) 237

Lésions cervicales intra-épithéliales (CIN) 236

Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) 263

Lieux de privation de liberté 34, 418

Lipoatrophie 139

Lipodystrophie 137

Lipohypertrophie 139

Lithiase rénale 146

Logement 442

Long-term non progressors 79

Lymphogranulomatose vénérienne (LGV) 273

Lymphomes

- de Burkitt 233
- cérébral primitif 232
- de Hodgkin 232
- non Hodgkiniens 231

M

Maladies

- cardio-vasculaires 36, 140
- hépatiques 148, 173
- neurologiques 37, 158
- osseuses 154
- rénales 37, 143

Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) 441

Maison de santé pluridisciplinaire 413

Manifestations extra-hépatiques (infection VHC) 178

Martinique 30, 446

Médecin généraliste 411

MELD (score de) 205, 219

Ménopause 128

Méthadone 91, 131, 466

Mesures hygiéno-diététiques 122

Microsporidiose 269

Migrants 43, 47, 70, 445, 448

Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) 413, 424

Mitochondriopathies 84, 311

Morbidité 34-37

Mortalité 37

Multirésistance 100, 375

Mycobacterium avium 258

Mycobacterium tuberculosis 255

Mycoses endémiques 268

N

Néphrotoxicité 146

New-Fill ® 139

Nicolas-Favre (maladie de) 273

Nocardioses 260

Nouveau-né 323

O

Observance 97, 120, 203, 226, 350

Organisation des soins 409

Optimisation (traitement antirétroviral) 94

Ostéodensitométrie 156

Ostéonécrose 157

Ostéopénie 155

Ostéoporose 154

P

Parcours de soins 228, 409, 426

Paracoccidioïdomycose 269

Pénicilliose 269

Permanences d'accès aux soins de santé (PASS) 47, 445

Pharmacocinétique des antirétroviraux 92, 113, 453

Pneumocoque 258

Pneumocystose 253

Pneumonies bactériennes 258

Ponction biopsie hépatique (PBH) 176

Population virale minoritaire 373

Post-partum 321

Préservatifs 57, 66

Prestations sociales 448

Prévalence

– de la co-infection VIH-VHB 195

– de la co-infection VIH-VHC 173

Prévention

– de l'infection VIH 57, 419

– de l'infection VHB 58, 419

– de l'infection VHC 58, 419

– des cancers 115

– des co-morbidités 115

Prévention combinée 65

Prévention de la transmission materno-foétale (PTME) 308, 311, 317

Primo-infection VIH 79, 89, 361, 374

Prise en charge extra-hospitalière 411

Prison 34, 418

Procréation naturelle 300

Prophylaxie primaire

– pneumocystose 254

– toxoplasmose 254

Prophylaxie pré-exposition (PreP) 63

Prostitué(e) 31, 47, 445

Protection sociale 438

Q

Qualité de vie 120, 203, 415

R

Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) 440

Réductions des risques 57, 419

Refus de soins 435

Réponse virologique rapide (RVR) [infection VHC] 193

Réponse virologique soutenue (RVS) [infection VHC] 182

Réseaux (de santé) 413

Réservoirs (de l'infection VIH) 100, 375

Résistance du VIH-1 369

Restes à charge 439

Rétinites à CMV 260

Réunion (île de) 30

Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) 100, 224

Revenu de solidarité active (RSA) 448

Rhodococcus equi 260

Ribavirine 184-185, 216

Risque cardio-vasculaire 34, 91, 134, 140

S

Salmonelloses 259

Santé mentale 37, 162, 348

Santé sexuelle 67, 350, 413, 444

Sérophobie 433

Services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) 415, 444

Services d'accompagnement médico-social des adultes handicapés (SAMSAH) 415, 444

Services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) 415

Sevrage tabagique 122

SLAM 123

Soins de suite et de réadaptation (SSR) 416

Sous-types viraux 379

Statines 134, 463

Stéatose hépatique 151

Stérilet 306

Stigmatisation 433

Substitution 91, 131, 466

Succès virologique 77, 94

Suivi gynécologique 128

Sujet âgé 164, 417, 442

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) 92

Switch (traitement antirétroviral) 94

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) 278

Syndrome métabolique 136

Syphilis 271

T

Tabac 35, 122

TAMs (thymidine analogue mutations) 369

Tests de dépistage 50

Test de tropisme 99, 371

Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) 50, 419

Test génotypique de résistance 372

Tests non invasifs de fibrose 176-177

Toxicité hépatique 180

Toxicité mitochondriale 84, 311

Toxicité rénale 146
Toxicomanie intraveineuse 43, 47, 91, 131, 189, 445
Toxoplasmose 253
Traitement anti VHB 198
Traitement anti VHC 182, 454
Traitement antirétroviral
– adulte 77
– enfant 339
– as prevention (TasP) 61, 78
– post-exposition (TPE) 60, 394, 397
Transgenres 30, 130, 446
Transmission mère-enfant (TME) 308, 311
Transmission sexuelle
– infection VIH 28, 61, 67, 78, 392
– infection VHB 58, 392
– infection VHC 58, 392
Transplantation hépatique 90, 205, 460
Transplantation rénale 90, 148, 460
Travailleurs du sexe 31, 47, 445
Troubles de l'érection 131, 468
Troubles neurocognitifs 37, 158
Troubles psychiatriques 37, 162
Troubles psychologiques (enfant) 348
Tuberculose 255
Tubulopathies 145-146

U

Unité sanitaire (US) 418
Unité de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) 418
Unité de soins de longue durée (USLD) 415
Urgences 46, 392, 393
Usagers de drogues (par voie intraveineuse) 43, 47, 91, 131, 189, 445

V

Vaccinations 282, 346
Vascularite 178
Vieillessement 164, 417, 442
VIH-1 groupe O 379
VIH-1 groupe M non-B 379
VIH-2 317, 379
Virus varicelle zona (VZV) 262
Vitamine D 157
Voyages 281

W

Western Blot 50

Z

Zona 262

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH

Recommandations du **groupe d'experts**

Rapport 2013

Sous la direction du Pr **Philippe Morlat**

et sous l'égide du **CNS** et de l'**ANRS**

Depuis plus de 20 ans, la rapidité d'évolution des connaissances, des thérapeutiques et des pratiques médicales et sociales dans le domaine de l'infection par le VIH justifie la mise à jour régulière de cet ouvrage de recommandations de bonnes pratiques.

Commandé par la ministre des Affaires sociales et de la Santé, coordonné par un médecin confronté depuis les années 1980 à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et à la recherche clinique dans ce domaine, et ayant mobilisé 200 professionnels et représentants associatifs, ce livre apporte :

- une description de la situation épidémiologique actuelle en France ;
- des recommandations précises relatives aux indications et modalités de prescription des antirétroviraux ;
- des orientations claires de prise en charge des PVVIH, pour l'ensemble des problèmes de santé auxquels ils peuvent être confrontés dans le nouveau cadre que constitue la chronicité de l'infection chez la majorité des PVVIH traités ;
- des recommandations pour l'organisation des soins et l'amélioration des conditions de vie des PVVIH, souvent touchées par la précarité ;
- une synthèse sur les stratégies de dépistage et de prévention.

Il s'agit d'un ouvrage de référence pour l'ensemble des professionnels concernés par l'intervention sanitaire et/ou sociale dans ce champ, mais aussi pour les membres des associations de lutte contre la maladie et de soutien aux personnes touchées, et pour tous les acteurs non spécialisés du secteur sanitaire et social.

Élaboré par des experts, avec la contribution de représentants associatifs des personnes vivant avec le VIH, ce livre est un exemple de contribution collective à la promotion de la santé, de la qualité des soins et de la démocratie sanitaire.



9 782110 095633

CNS
CONSEIL NATIONAL DU SIDA

anRS
Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales
| Agence autonome de l'Inserm |

Diffusion
Direction de l'information
légale et administrative
La documentation Française
Tél : 01 40 15 70 10
www.ladocumentationfrancaise.fr

Imprimé en France

Prix : 30 €

DF : 5HC35650

ISBN : 978-2-11-009563-3