

Sommaire

Groupe des experts « Prise en charge des personnes infectées par le VIH »	VII
Participants aux groupes thématiques	VIII
Abréviations	XX
1. Introduction	1
2. Points forts	7
3. Épidémiologie	25
Le SIDA en France	25
Infection par le VIH en France et prise en charge	29
Dépistage et changements de comportement	31
4. Quand débiter un traitement antirétroviral ?	35
Quand débiter un traitement antirétroviral ?	37
Quel traitement proposer ?	39
Préparation du patient	43
5. Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral	47
Suivi clinique et biologique des patients sous traitement	47
Suivi virologique	51
Comment améliorer l'observance ?	52
Gestion et prévention des principaux effets indésirables	54
Autres modifications des traitements	56
Interruption thérapeutique chez les patients en succès immuno-virologique	57
Patients sous bithérapie	58
6. Échec des traitements	63
État des lieux	63
Analyse de la situation d'échec virologique	65
Conduite à tenir dans les différentes situations d'échec virologique	67
Conclusion	71
7. Observance	75
Contexte	75
Mesure de l'observance	75
Approche de l'observance	76

Recommandations	78
8. Tests de résistance aux antirétroviraux	83
Intérêt des tests de résistance : résultats des essais prospectifs	83
Tests de résistance.....	86
Questions en suspens.....	92
Indications des tests de résistance : recommandations	93
Conclusions et perspectives.....	94
9. Pharmacologie des antirétroviraux	99
Relations concentrations/effets thérapeutiques ou toxiques.....	99
Pharmacocinétique des antirétroviraux	103
Rappels sur les interactions médicamenteuses	105
Indications de la prescription des dosages plasmatiques	110
10. Complication des traitements antirétroviraux	117
Anomalies de répartition des graisses.....	117
Troubles métaboliques.....	122
Atteinte mitochondriale associée aux traitements antirétroviraux	128
Anomalies osseuses	130
11. Immunothérapie	137
Immunothérapie non spécifique	137
Immunothérapie spécifique anti-VIH.....	140
12. Co-infections par les virus des hépatites.....	143
Co-infection VIH-VHC.....	143
Co-infection VIH-VHB	151
Autres virus	155
13. Maladies opportunistes et morbidité liées au VIH.....	163
Épidémiologie.....	164
Pneumocystose et toxoplasmose.....	165
Tuberculose.....	167
Infections à <i>Mycobacterium avium</i>	171
Infections à cytomégalovirus	173
Cryptococcose	176
Infections à <i>Candida</i>	178
Leishmaniose viscérale.....	179
Parasitoses intestinales	179
Infections à herpès.....	183
Infections à virus JC et leuco-encéphalopathie multifocale progressive ...	185
Infections bactériennes	186
Prophylaxies des infections opportunistes au cours de la grossesse	189
Infections à HHV-8.....	191
Infections à HPV et cancer ano-génital	193
Lymphomes	194
Cancer pulmonaire.....	196
14. Vaccinations.....	207

15. Primo-infection	213
Intérêt et avantages du traitement précoce	213
Inconvénients et risques du traitement précoce.....	214
Recommandations	215
Perspectives.....	216
16. Infection par le VIH-2	219
Données épidémiologiques	219
Données cliniques et virologiques	219
Prise en charge	220
Prise en charge de la grossesse	220
17. Grossesse	223
Dépistage et grossesse : convaincre ou contraindre ?	224
État des lieux des traitements préventifs de la transmission de la mère à l'enfant (TME).....	225
Recommandations du groupe d'experts pour la prévention de la TME....	229
Recommandations du groupe d'experts pour le suivi pendant la grossesse et le post-partum.....	234
Indications des tests génotypiques de résistance	235
18. Infection par le VIH chez l'enfant et l'adolescent	239
Prise en charge des nouveau-nés de mères infectées par le VIH	239
Diagnostic de l'infection chez le nouveau-né et l'enfant	242
Infection à VIH/SIDA chez l'enfant	243
Traitement antirétroviral.....	246
Recommandations du traitement antirétroviral chez l'enfant.....	249
Vaccinations usuelles	254
Information de l'enfant sur son diagnostic	254
L'adolescent	255
19. Femmes et VIH	263
Données épidémiologiques	263
Femmes séropositives pour le VIH. Accès aux soins et prise en charge	265
Histoire naturelle de l'infection par le VIH.....	266
Traitements antirétroviraux, effets indésirables, adhésion	267
Contraception	267
Pathologies gynécologiques.....	271
Modifications hormonales	271
Pathologies infectieuses	272
20. Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation	277
Écouter, informer, orienter.....	277
Évaluer la situation de fertilité du couple.....	278
Cadre légal et réglementaire.....	278
Principaux résultats en France et en Europe	280

Prise en charge des couples dont l'homme est séropositif et la femme séronégative	282
Prise en charge des couples dont la femme est séropositive et l'homme séronégatif.....	282
Prise en charge des couples dont les deux membres sont séropositifs .	282
Insémination avec sperme de donneur – Adoption	283
Contraintes de l'assistance médicale à la procréation	283
21. Prévention et sexualité chez les personnes infectées par le VIH...	289
Prévention : abord avec les personnes vivant avec le VIH	289
Sexualité : dialogue avec les personnes vivant avec le VIH.....	296
22. Infection par le VIH dans les départements français d'Amérique...	303
Épidémiologie.....	303
Dépistage de l'infection par le VIH	304
Prise en charge des patients.....	304
Transmission mère-enfant.....	305
Spécificités cliniques de l'infection.....	306
23. Migrants/Étrangers et VIH.....	309
Épidémiologie.....	310
Spécificité des migrants/étrangers face au VIH-SIDA.....	312
Prévention	313
Accès aux soins	315
Prise en charge médicale	316
Accès aux droits.....	317
Conclusion	321
24. Précarité et vie sociale	327
Précarité sociale et infection à VIH-SIDA, quelle spécificité ?.....	327
Données sociales / VIH-SIDA.....	328
Accès aux droits et à la citoyenneté.....	329
Couverture sociale et accès à la santé.....	330
Ressources et prestations sociales	331
Logement : pour un accès prioritaire au logement social sur critère de santé.....	332
Maladie chronique et/ou reconnaissance d'un handicap.....	334
Retour à l'emploi et/ou insertion socio-professionnelle. Maintien dans l'emploi	335
Emploi, vie professionnelle et discrimination liée au VIH/SIDA	338
Assurances et protection juridique.....	339
Conclusion	340
25. Infection par le VIH en milieu carcéral	345
La réforme de janvier 1994	345
La population carcérale.....	346
Comportements à risque en détention.....	348
Prévention et politique de réduction des risques en milieu carcéral	349
Prise en charge médicale en milieu fermé	355

Points particuliers	360
26. Organisation des soins.....	367
Constat début 2002.....	367
Dispositif de soins.....	368
Structures d'organisation	374
Recommandations	377
Au total.....	382
27. Prise en charge des accidents d'exposition au VIH.....	383

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

sous la présidence du Professeur Jean-François DELFRAISSY

Stéphane BLANCHE	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
François DABIS	INSERM 330, CHU de Bordeaux
Albert FAYE	Hôpital Robert Debré, Paris
Brigitte HAURY	Direction des Hôpitaux (DHOS)
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Myriam KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
Pascale LECLERCQ	CHU de Grenoble
Yvon LE MERCIER	Direction Générale de la Santé
Sophie MATHERON	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Christophe MICHON	Hôpital d'Annecy
Jean-Michel MOLINA	Hôpital Saint-Louis, Paris
Maryvonne MOLINA	ACT UP, Paris
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
Thierry POYNARD	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
Willy ROZENBAUM	Hôpital Tenon, Paris
Emmanuel TRENADO	Groupe interassociatif TRT-5 (AIDES)
Daniel VITTECOQ	Hôpital Paul Brousse, Villejuif et AFSSAPS
Patrick YENI	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Remerciements

Le président du Groupe d'Experts remercie : Cécile GOUJARD, Yvon LE MERCIER (DGS) et Christine ROUZIOUX, qui ont révisé l'ensemble du rapport ; Patricia ASSAL, Sandrine GENTA et Christine WALLON, qui ont assuré le secrétariat et/ou la mise en forme du texte.

PARTICIPANTS AUX GROUPES THEMATIQUES

Groupe « Épidémiologie »

Sous la direction du Pr F. DABIS, INSERM U330, Université de Bordeaux

D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
A. LAPORTE	InVS, Saint-Maurice
G. LEBLANC	Direction des Hôpitaux (DHOS)
Y. LE MERCIER	Direction Générale de la Santé
M. MARY-KRAUSE	INSERM SC4, Paris
Y. SOUTEYRAND	ANRS, Paris

Groupe « Traitement antirétroviral »

Sous la direction du Pr B. HOEN – CHU de Besançon, du Pr C. KATLAMA – Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris et du Pr F. RAFFI – CHU de Nantes

F. BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
C. MICHON	Hôpital d'Annecy
J.-M. MOLINA	Hôpital Saint-Louis, Paris
M. MOLINA	ACT UP, Paris
G. PEYTAVIN	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
W. ROZENBAUM	Hôpital Tenon, Paris
E. TRENADO	Groupe interassociatif TRT-5, Paris
D. VITTECOQ	Hôpital Paul Brousse, Villejuif et AFSSAPS
P. YENI	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Groupe « Observance »

Sous la direction de B. SPIRE, INSERM U379 Marseille

Z. BERKI	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
C. LEPORT	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
C. PRADIER	Hôpital Larchet, Nice

Groupe « Résistance »

Sous la direction du Pr F. BRUN-VEZINET – Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris et du Pr C. ROUZIOUX – Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

V. CALVEZ	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris

P.-M. GIRARD	Hôpital Saint-Antoine, Paris
J. IZOPET	CHU de Toulouse
B. MASQUELIER	CHU de Bordeaux
S. MATHERON	Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris
G. PEYTAVIN	Hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes

Groupe « Pharmacologie »

Sous la direction du Dr A.-M. TABURET, Hôpital de Bicêtre

R. GARRAFFO	Hôpital Pasteur, Nice
C. GOUJARD	Hôpital de Bicêtre
G. PEYTAVIN	Hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris
J.-M. TRELUYER	Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris

Groupe « Complications »

Sous la direction du Dr P. LECLERCQ – CHU de Grenoble et du Pr W. ROZENBAUM – Hôpital Tenon, Paris

F. BOCCARA	Hôpital Saint-Antoine, Paris
D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
C. DE VERNEJOU	Hôpital Lariboisière, Paris
C. KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
J.-C. MELCHIOR	Hôpital Raymond Poincaré, Garches
P. LEVAN	Hôpital Rothschild, Paris
E. TRENADO	Groupe interassociatif TRT-5, Paris

Groupe « Immunothérapie-Vaccins »

C. GOUJARD	Hôpital de Bicêtre
Y. LEVY	Hôpital Henri Mondor, Créteil
D. SALMON	Hôpital Cochin, Paris

Groupe « Hépatites virales »

Sous la direction du Pr G. PIALOUX – Hôpital Tenon, Paris et du Pr T. POYNARD – Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Y. BENHAMOU	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
J.-F. DELFRAISSY	Hôpital de Bicêtre, Paris
C. KATLAMA	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
S. PASQUAY	Collectif Hépatites virales
W. ROZENBAUM	Hôpital Tenon, Paris

F. ZOULIM

INSERM U271, Lyon

Groupe « Maladies opportunistes »

Sous la direction du Pr P. MORLAT – CHU de Bordeaux

F. BOUE	Hôpital Antoine Bécère, Clamart
G. CHENE	CHU de Bordeaux
D. COSTAGLIOLA	INSERM SC4, Paris
J. GASNAULT	Hôpital de Bicêtre, Paris
S. MATHERON	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
T. MAY	CHU de Nancy
J.-M. MOLINA	Hôpital Saint-Louis, Paris
E. OKSENHENDLER	Hôpital Saint-Louis, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes
D. SALMON	Hôpital Cochin, Paris

Groupe « Primo-infection »

C. GOUJARD	Hôpital de Bicêtre, Paris
B. HOEN	CHU de Besançon
D. SERENI	Hôpital Saint-Louis, Paris

Groupe « VIH-2 »

F. BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
S. MATHERON	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Groupe « Grossesse »

Sous la direction du Pr S. MATHERON – Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

S. BLANCHE	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
V. JEANTILS	Hôpital Jean Verdier, Bondy
L. MANDELBROT	Hôpital Louis Mourier, Colombes
M.-J. MAYAUX	INSERM U292, Hôpital de Bicêtre
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
R. TUBIANA	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe « Pédiatrie »

Sous la direction du Dr A. FAYE – Hôpital Robert Debré, Paris et du Pr S. BLANCHE – Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

M. DEBRE	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
C. DOLLFUS	Hôpital Trousseau, Paris

D. DOUARD,	CHU de Bordeaux
G. FIRTION	Hôpital Port Royal, Paris
C. FLOCH	Hôpital Louis Mourier, Colombes
I. FUNCK-BRENTANO	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
M. LEVINE	Hôpital Robert Debré, Paris
F. MONPOUX	CHU de Nice
J. NICOLAS	CHU de Montpellier
C. ROUZIOUX	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
I. THURET	CHU de Marseille
J.-M. TRELUYER	Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris
J. TRICOIRE	CHU de Toulouse
N. TROCHE	Hôpital Trousseau, Paris

Groupe « Femmes et infection à VIH »

Sous la direction du Dr I. HEARD, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

M. ARNAUDIES	Direction Générale de la Santé
M. BARY	Centre du Moulin Joli, Paris
C. CARON	HEGP, Paris
E. COSSE	ACT UP, Paris
F. LOT	InVS, Saint-Maurice
L. MANDELBROT	Hôpital Louis Mourier, Colombes
S. MATHERON	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
J. MOSSUZ-LAVIAU	CEVIPOF
B. RWEGERA	Association IKAMBERE
A.-M. TABURET	Hôpital de Bicêtre
R. TUBIANA	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe « Assistance médicale à la procréation »

Sous la direction du Pr C. ROUZIOUX, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

L. BUJAN	CHU de Toulouse
J.-M. FAUCHER	ARCAT-SIDA, Paris
I. HEARD	HEGP, Paris
P. JOUANNET	Hôpital Cochin, Paris
Y. LE MERCIER	Direction Générale de la Santé
M. LERUEZ	Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
A. MEIER	ACT UP, Paris
T. PRESTEL	AIDES Marseille

Groupe « Prévention et sexualité »

Sous la direction du Dr T. TROUSSIER, Direction Générale de la Santé – Division
Lutte contre le SIDA et les IST

E. BLANCHARD	ACT UP, Paris
F. LALLEMAND	Hôpital Saint-Antoine, Paris
R.-P. LERATON	SIDA Info Service
F. LERT	INSERM U88, Paris
O. MAGUET	AIDES Paris
L. MEYER	INSERM U292, Hôpital de Bicêtre
E. PANEL	ACT UP, Paris
M.-A. SCHILTZ	CNRS-CAMS, Paris
C. TOURETTE-TURGIS	Comment-dire

Groupe « Départements français d'Amérique »

Sous la direction du Dr M. SOBESKY – Centre Hospitalier de Cayenne
et du Pr A. SOBEL – Hôpital Henri Mondor, Créteil

A. CABIE	CHRU Fort de France
G. CARLES	Hôpital de Saint Laurent du Maroni
P. COUPPIE	Hôpital de Cayenne
Y. LE MERCIER	Direction Générale de la Santé
M. MERCY	MPPF
R. PRADINAUD	Hôpital de Cayenne
M. STROBEL	CHRU Pointe à Pitre

Groupe « Migrants »

Sous la direction du Dr J.-B. GUIARD SCHMID, Hôpital Tenon, Paris

N. AMEBLA	APA, Paris
A. BLONDIN DIOP	Hôpital de Bicêtre
O. BOUCHAUD	Hôpital Avicenne, Bobigny
C. CHARDIN	Direction Générale de la Santé
K. CHEMLAL	CASH de Nanterre
K. CHERABI	IMEA, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
I. DONNADIEU	Hôpital Tenon, Paris
A. GOUDJO	CRIPS Ile-de-France, Paris
L. IMANE	AIDES Marseille
P. REVAULT	GRDR et IMEA Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
B. RWEGERA	IKAMBERE, Saint-Denis
R. SADKI	Migrants contre le SIDA, Paris
A. VEISSE	COMEDE, Paris
C. WINTER	CHIC de Montreuil

Groupe « Précarité et vie sociale »

Sous la direction de A. LEGRAND, Association AIDES, Paris

M. BARY	Centre du Moulin Joli, Paris
J.-M. BELORGEY	Conseil d'État
C. CHESNEAU	AIDES, Paris
C. DECREUX	DGEFP, Paris
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
M. MOREL	SIDA Info Service
C. RUBIN	Hôpital d'Annecy
F. SCHULER	Direction Générale de la Santé
D. SERENI	Hôpital Saint-Louis, Paris
A. SOBEL	CHU Henri Mondor, Créteil

Groupe « Infection par le VIH et milieu carcéral »

Sous la direction du Dr M.-A. VALANTIN, Maison d'Arrêt de Fleury-Mérogis, Hôpital Pitié-Salpêtrière

M.-K. BEN DIANE	ORS PACA – INSERM U379, Marseille
F. BES	Observatoire International des Prisons, Paris
B. BRAHMY	SMPR, Maison d'Arrêt de Fleury-Mérogis
M. CLÉMENT	Direction Générale de la Santé
E. DURAND	UCSA, Maison d'Arrêt de Fleury-Mérogis
S. LASTENET	ACT-UP, Paris
N. SOLIER	Direction générale de la Santé, Division SIDA

Groupe « Organisation des soins »

Sous la direction du Dr B. HAURY – Direction des Hôpitaux et du Pr J. REYNES – CHU de Montpellier

J.-P. AUBERT	GERVIH, Paris
Y.EDEL	ECIMUD Pitié-Salpêtrière, Paris
J. GASNAULT	Hôpital de Bicêtre
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
D. LACOSTE	FNCLS, CHU de Bordeaux
G. LE BLANC	Direction des Hôpitaux (DHOS)
Y. LE MERCIER	Direction Générale de la Santé
B. NUSS	CHU de Montpellier
V. TIRARD-FLEURY	Direction des Hôpitaux (DHOS)
J.-L. VILDE	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Groupe « Accidents d'exposition au risque viral »

Sous la direction du Pr D. VITTECOQ, Hôpital Paul Brousse, Villejuif et AFSSAPS

Abréviations

AES	Accident avec exposition à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS	Agence nationale de recherches sur le SIDA
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AUS	Aire sous la courbe
CISIH	Centre d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine phosphokinase
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DMI2	Dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine (2 ^e version)
EPF	Enquête périnatale française
IL-2	Interleukine 2
IN	Inhibiteur nucléosidique (de la transcriptase inverse)
INN	Inhibiteur non nucléosidique (de la transcriptase inverse)
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de protéase
IST	Infection sexuellement transmissible
PBH	Ponction biopsie hépatique
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
PI	Primo-infection
PPC	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
TI	Transcriptase inverse
TME	Transmission mère enfant
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite delta

Voir également les listes d'abréviations des chapitres 9 et 24.

1

Introduction

La prise en charge de l'infection par le VIH s'inscrit dorénavant autour de la gestion d'une maladie au long cours sous traitement. Parmi les patients suivis à l'hôpital, 86 % d'entre eux reçoivent un traitement antirétroviral qui est, dans la majorité des cas, une trithérapie. Cinquante-six pour cent des patients ont une charge virale plasmatique en dessous de 500 copies avec une augmentation régulière de ce pourcentage. Soixante-dix pour cent des patients ont un taux de T CD4 supérieur à 200/mm³. Six pour cent des patients sont en échec thérapeutique sévère. Récemment, le nombre d'arrêts thérapeutiques plus ou moins programmés a augmenté souvent en relation avec des problèmes de tolérance. En effet, à côté de l'efficacité des antiviraux, les problèmes de tolérance, de toxicité et d'acceptabilité du traitement sont devenus un problème majeur tant pour les patients que pour les équipes soignantes.

En l'absence de nouvelles classes d'antiviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à moyen terme mais on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immuno-virologique favorisé par une immunothérapie avec des périodes plus ou moins décidées par le patient et/ou le médecin d'arrêts thérapeutiques.

Le Rapport 2002 comprend trois parties, en fait étroitement liées : les soins, les patients et une réflexion sur l'organisation des soins.

Les questions relatives à la prise en charge de certaines catégories de patients : détenus, migrants, femmes, personnes en situation précaire, patients des Départements français d'Outre-Mer, prévention et sexualité, tiennent une large place dans ce Rapport 2002, ce qui n'avait pas été réalisé dans les derniers Rapports. Ceci explique le nombre de pages probablement un peu trop élevé.

Ce Rapport comprend 27 chapitres. De nouvelles recommandations ont été faites pour chacun de ces chapitres. Le groupe d'experts a retenu un certain nombre de points forts (détaillés dans les pages suivantes) qui nous ont paru particulièrement importants. Certains de ces points forts méritent quelques commentaires.

Les soins

- La reformulation de notre stratégie thérapeutique est liée à trois facteurs : la nécessité d'une prise en charge au long cours en l'absence de traitement permettant l'éradication du virus ; la fréquence des effets indésirables ; l'efficacité des multithérapies, y compris lorsque existe un déficit immunitaire important.

En 2002, l'indication de quand débiter un traitement chez les patients asymptomatiques est essentiellement fondée sur le niveau des lymphocytes T CD4. Un traitement doit être débuté chez les patients symptomatiques et/ou ayant des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200. Il peut être différé chez les patients asymptomatiques lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 reste supérieur à 200 et que la situation immuno-virologique est stable. Ainsi, la charge virale plasmatique n'est plus directement prise en compte pour l'indication thérapeutique mais garde bien sûr toute sa valeur pour le suivi thérapeutique. Ceci a fait l'objet d'une longue discussion au niveau du groupe d'experts, certains regrettant que la charge virale plasmatique ne soit plus suffisamment prise en compte.

En fait, il faut comme ailleurs en médecine, garder du bon sens et en particulier bien prendre en compte la stabilité immuno-virologique avant de prendre une décision.

Le groupe d'experts n'a pas recommandé d'autres examens permettant de mieux préciser l'état virologique des patients, en particulier la quantification du DNA viral cellulaire qui commence à être utilisée dans certains essais thérapeutiques. Le groupe d'experts n'a pas recommandé cet examen dans le suivi des patients, en tout cas pour cette année, en souhaitant s'appuyer sur des données qui devraient être disponibles dans le cadre d'essais thérapeutiques, dans les mois qui viennent.

Au niveau thérapeutique, l'utilisation possible en traitement de première intention des trois combinaisons d'antirétroviraux, 2 IN + 1 IP, 2 IN + 1INN, 3 IN, est donc maintenue. Chez les patients ayant des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200 et/ou une charge virale très élevée, il est recommandé de débiter le traitement avec 2 IN + 1 IP, voire avec une quadrithérapie. Deux molécules, le ténofovir et l'atazanavir, ne figurent pas dans le tableau des indications. Elles seront probablement intéressantes dans un traitement de première intention, mais les données disponibles cette année étaient encore trop limitées.

Le choix des différentes molécules doit en effet tenir compte non seulement de leur efficacité virologique mais aussi de leur facilité de prise et des effets indésirables qu'elles peuvent induire au long cours, en particulier en association. À cet égard, l'utilisation de l'association du ritonavir à faible dose avec un inhibiteur de protéase permet de simplifier les schémas thérapeutiques et d'optimiser la pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase. Néanmoins, le groupe d'experts est inquiet sur l'utilisation à long terme de ce type d'association, qui favorise probablement la survenue de troubles métaboliques et du métabolisme lipidique. Beaucoup de patients reçoivent actuellement ce type

d'association. Il n'est pas certain que celle-ci puisse être poursuivie dans le long terme.

Les interruptions thérapeutiques programmées chez les patients traités en succès immuno-virologique doivent être réservées aux protocoles de recherche clinique. Il est essentiel par contre d'accompagner et d'informer les patients qui ont pris d'eux-mêmes la décision d'une interruption de traitement. Une interruption provisoire de traitement peut être discutée chez certains patients qui ont une adhésion moins bonne et/ou des effets secondaires particulièrement marqués, si leurs lymphocytes T CD4 sont supérieurs à 350/mm³.

En 2002, la prise en charge thérapeutique d'un patient infecté par le VIH doit être individualisée, multidisciplinaire, faisant intervenir l'ensemble de l'équipe soignante avec des efforts d'explications au début mais aussi en permanence en cours de traitement pour favoriser au maximum l'adhésion à long terme. Il est recommandé de mettre en place des consultations d'observance au niveau des Hôpitaux de Jour.

Un chapitre complet est consacré à l'échec thérapeutique. L'échec thérapeutique n'est pas un événement inéluctable et l'accent est mis sur la prévention de l'échec qui passe souvent par une meilleure écoute des patients et d'éventuelles simplifications des traitements pour aboutir à une meilleure observance. Le bilan de l'échec est particulièrement important dans les échecs sévères. Différentes stratégies thérapeutiques sont maintenant possibles. Le groupe d'experts recommande une mise à disposition dans des délais plus rapides qu'actuellement, des nouvelles molécules en insistant sur le fait qu'il n'y a pas de « molécule miracle » et que c'est la combinaison de nouvelles molécules ayant une activité antivirale puissante qui doit être favorisée. L'apport des inhibiteurs de fusion est à évaluer avec attention.

La place des tests génotypiques de résistance souvent associés aux dosages plasmatiques des antirétroviraux et largement utilisés en France est précisée dans ce Rapport. Il n'est pas recommandé d'utiliser les tests phénotypiques de résistance en dehors des essais thérapeutiques.

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des co-infections VIH-VHC, VIH-VHB sont encore insuffisants. Des traitements existent pour ces deux co-infections qui semblent avoir une efficacité légèrement inférieure chez les patients co-infectés. En 2002, il existe un problème de stratégie thérapeutique en sachant qu'il est difficile pour beaucoup de patients de mener de front une thérapeutique anti-VIH et une bithérapie contre l'hépatite C par exemple. La ponction biopsie hépatique (PBH) est un élément majeur pour l'indication du traitement de l'infection par le VHC. Dans certaines circonstances néanmoins, lorsqu'elle est difficile à réaliser, l'indication thérapeutique peut être posée en l'absence de PBH dans le cadre des co-infections.

Les complications associées aux traitements antirétroviraux sont actuellement un problème majeur. Le bilan des risques cardiovasculaires et une attitude préventive doivent faire partie de la prise en charge. La lipoatrophie et la lipohypertrophie doivent être distinguées. Il est recommandé de réaliser une

évaluation du bilan lipido-glucidique de façon semestrielle mais il n'est pas recommandé de réaliser un DEXA-Scan de façon systématique. Le dosage des lactates n'est pas recommandé mais doit être réalisé en cas de symptômes cliniques, même mineurs.

La nouvelle génération de médecins connaît peu ou mal les infections opportunistes. Pourtant, le nombre de nouveaux cas de SIDA est assez stable depuis trois ans et beaucoup de patients vus au stade SIDA ne connaissent pas leur séropositivité ou n'étaient pas suivis. Il a paru donc important au groupe d'experts de réactualiser les indications de prévention primaire, secondaire et des traitements des principales infections opportunistes et de rediscuter en terme stratégique le traitement des infections opportunistes par rapport au début du traitement antirétroviral.

Les patients

Plusieurs chapitres consacrés aux patients sont entièrement nouveaux. C'est en particulier le cas des chapitres « Femmes », « Migrants », « Milieu carcéral », « Précarité et vie sociale ». Contrairement aux recommandations Internationales, le groupe français aidé par des spécialistes, a souhaité prendre position sur ces thèmes avec une vision globale de l'infection à VIH dans son ensemble et non pas seulement limitée au traitement antirétroviral.

Un nouveau chapitre est consacré à l'abord de la prévention et de la sexualité chez les patients VIH suivis. Chaque soignant doit aborder le problème de la prévention chez les patients qu'il suit de façon régulière et à un moment approprié. Il en est de même pour la prise en charge de la sexualité et ce sujet doit être abordé au moins une fois par an à un moment privilégié d'une consultation. Le lecteur sera peut-être interpellé par notre prise de position qui recommande de façon appuyée la mise en place d'une réflexion et d'une action sur ces deux problèmes. Il nous a paru qu'il s'agissait là d'une thématique insuffisamment abordée par les équipes soignantes.

Les chapitres concernant la grossesse et l'assistance médicale à la procréation tiennent compte des données récentes. Les femmes enceintes ou souhaitant une grossesse doivent être parfaitement informées sur les risques mais aussi sur les bénéfices des traitements antirétroviraux durant la grossesse. Globalement, la poursuite d'une trithérapie chez une femme déjà traitée paraît actuellement licite. Seul un petit nombre d'enfants (< 2 %) continue à être infecté. Il s'agit en général, en Métropole en tout cas, de femmes migrantes, n'ayant pas eu accès à un traitement préventif de la transmission mère-enfant. La situation doit être améliorée dans les DFA.

La possibilité d'accéder à l'assistance médicale à la procréation pour les couples concernés par le VIH représente un progrès important. Le nombre limité de centres, les délais souvent très longs, font qu'en pratique cette prise en charge est encore problématique et doit être améliorée.

Au niveau épidémiologique, des insuffisances persistent dans la politique de dépistage et de prise en charge précoce. La dynamique de l'épidémie dans la population générale n'est pas stoppée et concerne désormais autant la transmission hétérosexuelle qu'homosexuelle masculine.

La surveillance de l'infection par le VIH récente n'est toujours pas en place. Il est recommandé qu'une meilleure cohérence de l'ensemble du plan d'information VIH/SIDA soit renforcée en France afin de mieux répondre aux problématiques actuelles.

Un chapitre est consacré à l'organisation des soins et fait d'abord le bilan des acquis et/ou des insuffisances et fait quelques propositions pour l'avenir. Nous sommes maintenant à pratiquement 15 ans de la création des CISIH avec une prise en charge qui clairement est de plus en plus multi-disciplinaire et ne fait pas seulement intervenir les équipes classiques du VIH mais aussi des équipes de cardiologie, de métabolisme, d'observance. La place du médecin généraliste reste entière dans les problèmes de prévention et d'accompagnement, mais va être probablement plus limitée pour la prise en charge du traitement compte tenu de sa complexité. Le CISIH constitue toujours une structure clé de la prise en charge hospitalière des personnes infectées par le VIH. Il faut cependant qu'il s'adapte aux nouvelles situations et qu'il s'ouvre à ces autres disciplines. L'organisation des soins autour de l'infection à VIH a constitué un exemple remarquable d'une réflexion coordonnée sur la prise en charge des soins d'une pathologie nouvelle. La Direction des Hôpitaux et de l'organisation des soins a joué un rôle majeur dans l'animation et la coordination des CISIH. Le groupe d'experts considère que ce rôle doit être poursuivi, voire renforcé, en mettant à disposition les moyens nécessaires aux missions SIDA de la DHOS et de la DGS.

La réflexion concernant l'organisation des soins a probablement été insuffisante faute de temps. Le groupe d'experts souhaite qu'elle se poursuive dans l'année qui vient pour aboutir à des propositions originales.

Prendre en compte la maladie VIH sur le long terme avec ses nouveaux aspects, optimiser les stratégies thérapeutiques en particulier dans le domaine de la co-infection, mieux prendre en compte les complications associées aux traitements sont trois objectifs prioritaires pour les prochaines années, en attendant qu'arrivent de nouvelles thérapeutiques.

Enfin, on peut regretter que le rapport n'aborde pas la prise en charge des patients dans les « pays du Sud » alors que les antiviраux commencent à être disponibles et que beaucoup d'équipes médicales françaises sont de plus en plus impliquées. Ce n'est pas un oubli, mais il s'agit d'un thème en soi suffisamment important et complexe pour que le groupe d'experts l'aborde dans un futur rapport avec des partenaires des pays concernés.

J.-F. DELFRAISSY ⁽¹⁾

(1) Tous mes remerciements aux membres du groupe d'experts et à tous les membres médecins, soignants, membres d'associations qui ont participé aux groupes de travail.

2

Points forts

EPIDEMIOLOGIE

Des insuffisances persistent dans la politique de dépistage et de prise en charge précoce.

Le constat suivant peut être dressé :

- la dynamique de l'épidémie dans la population générale n'est pas stoppée et concerne désormais autant la transmission hétérosexuelle qu'homosexuelle masculine ;

- les multipartenaires, les célibataires et les jeunes relâchent leurs comportements de prévention par rapport aux données disponibles dans les années antérieures ;

- l'impact des stratégies thérapeutiques actuelles sur la diminution de l'incidence des principales infections opportunistes et sur la mortalité reste très net ;

- la file active des personnes vivant avec le VIH et prises en charge médicalement est en augmentation ; l'infection par le VIH devient clairement une maladie chronique de longue durée dont la prise en charge est très majoritairement hospitalière et spécialisée ;

- le nombre de personnes dépistées et prises en charge à un stade tardif reste à un niveau anormalement élevé, limitant le succès de la politique actuelle de prise en charge.

Le dispositif actuel d'information épidémiologique rencontre aussi plusieurs limites :

- la surveillance de l'infection par le VIH n'est toujours pas en place ;

- le nouveau système de déclaration devrait démarrer fin 2002 et produire ses premiers résultats fin 2003. La France est très en retard sur ce plan par rapport aux autres pays européens puisque 13 sur 15 ont un système en place depuis 1986 à 1995 selon les pays ;

- une évaluation des objectifs, du fonctionnement et de la rétro-information émanant des systèmes d'information hospitaliers est nécessaire pour les adapter

au caractère chronique d'une infection touchant un nombre de plus en plus important de patients, dont la prise en charge continue d'évoluer très rapidement ;

- le renforcement de la surveillance des MST à l'échelle nationale est nécessaire car il s'agit d'un bon indicateur du relâchement des comportements de prévention ;

- les enquêtes comportementales doivent être régulièrement répétées afin de suivre l'évolution des caractéristiques des personnes à risque sexuel.

Il est recommandé que la cohérence de l'ensemble du plan d'information VIH/SIDA soit rapidement renforcée en France afin de mieux répondre aux besoins des décideurs et des experts.

QUAND DEBUTER UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL ?

À la question « Quand commencer un traitement antirétroviral ? », on ne peut pas apporter de réponse univoque fondée sur les résultats d'un essai thérapeutique contrôlé. On dispose cependant d'arguments issus d'études de cohortes pour dire que la période optimale pour débiter un traitement chez un patient infecté par le VIH se situe lorsque son taux de lymphocytes T CD4 est descendu en dessous de $350/\text{mm}^3$ sans atteindre $200/\text{mm}^3$ ou 15 %.

Les décisions de début de traitement doivent être individualisées et s'accompagner d'une information aussi complète que possible du patient. Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antivirale intrinsèque mais également du nombre de prises et du nombre d'unités par prise, par rapport au rythme de vie du patient, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la tolérance quotidienne, de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.

Chez les patients traités à un stade avancé de la maladie (SIDA, $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ et/ou charge virale plasmatique $> 100\,000$ copies/ml), il est recommandé de commencer une trithérapie comportant un IP associé à du ritonavir faible dose, voire de proposer une quadrithérapie initiale.

Chez les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieurs à $200/\text{mm}^3$, les trois combinaisons d'antiviraux 2 IN + 1 IP, 2 IN + 1 INN, 3 IN peuvent être utilisées.

Chez les patients se trouvant dans des situations cliniques particulières (co-infection VHC ou VHB, tuberculose, grossesse ou désir de grossesse, existence de facteurs de risque cardiovasculaires), il convient de tenir compte au cas par cas de la situation, à la fois pour le choix du moment d'initiation du traitement et des molécules.

Ces recommandations relatives à l'introduction d'un premier traitement antirétroviral en 2002 n'ont pas pour objet de faire reconsidérer systématiquement des options thérapeutiques prises antérieurement sur la base de recommandations précédentes. Il n'y a en particulier pas lieu de modifier un

traitement en cours s'il est efficace et bien supporté. Les patients qui sont sous l'association d4T + ddl méritent cependant une vigilance particulière, en raison du risque accru de cytopathies mitochondriales et d'acidose lactique sous cette association.

SUIVI D'UN PATIENT SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Après une première thérapie avec IP et succès immuno-virologique, il est possible de maintenir cette efficacité immuno-virologique en substituant l'IP par un INN ou l'abacavir, dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables ou de simplification du schéma thérapeutique. Cette substitution ne doit pas être systématique mais envisagée au cas par cas.

La surveillance clinique et biologique des effets secondaires permet de substituer la (les) molécule(s) responsable(s) en maintenant l'efficacité thérapeutique.

Il n'est pas recommandé d'arrêter un traitement antirétroviral dans les situations de succès immuno-virologique. Cela peut néanmoins se discuter lorsque les lymphocytes T CD4 sont stables à plus de $500/\text{mm}^3$ et n'ont pas été inférieurs à $300/\text{mm}^3$, notamment dans les situations où le traitement antirétroviral devient trop contraignant ou est associé à des effets indésirables gênants.

ECHEC DES TRAITEMENTS

On peut distinguer les échecs précoces, les échecs modérés, les échecs majeurs ou les multi-échecs (environ 5 % de la file active hospitalière).

L'échec thérapeutique n'est pas une situation inéluctable. C'est un processus progressif qui doit être prévenu à chaque étape de la thérapeutique, en particulier aux phases initiales où des solutions sont toujours possibles.

Une implication majeure des cliniciens, qui doivent connaître les différents mécanismes d'échappement, et des patients qui doivent toujours avoir à l'esprit les objectifs du traitement et l'importance de leur observance à celui-ci, sont les meilleurs garants de la prévention de ces situations d'échec.

L'échec virologique précoce est souvent lié à une insuffisance thérapeutique d'ordre pharmacologique (mauvaise observance du traitement, interactions médicamenteuses).

La mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux et les tests génotypiques de résistance sont les outils nécessaires à la réflexion multidisciplinaire entre cliniciens, virologues et pharmacologues pour mettre en œuvre les traitements qui doivent aboutir au contrôle de la situation d'échec virologique.

La complexité des situations d'échec requiert la constitution d'un groupe transversal cliniciens-virologues-pharmacologues au sein des CISIH pour que puisse être donné un conseil thérapeutique au référent VIH, adapté à la situation de chaque patient en situation d'échec de traitement antirétroviral.

L'erreur la plus fréquente est de surestimer le pouvoir antirétroviral d'un médicament (diminué dans un contexte de résistance) et ce comme seul agent potentiellement encore actif – en monothérapie.

Les nouvelles molécules en développement clinique doivent être plus rapidement accessibles pour les patients en échec majeur ou multi-échec.

OBSERVANCE

Il est recommandé aux équipes médicales de mettre en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par du personnel spécialement formé à cet effet.

Les consultations d'observance paraissent particulièrement indiquées lors des premiers mois suivant l'initiation d'un traitement. Tous les patients traités doivent pouvoir y accéder, y compris à titre préventif pour ceux pour lesquels les résultats virologiques paraissent satisfaisants.

La reconnaissance et la gestion des effets indésirables ressentis par les patients sont deux composantes essentielles de la démarche d'accompagnement. Leur fréquence, leur nature et leurs conséquences sur la vie quotidienne des personnes sont considérablement sous-évaluées par les médecins et les soignants.

La relation de confiance entre le médecin et son patient doit permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés à la prise du traitement. Il est nécessaire de réévaluer l'information déjà donnée et sa compréhension sur la maladie et les traitements, ainsi que la perception des enjeux du traitement. La relation soignant-soigné doit s'inscrire dans une démarche de non-jugement et de neutralité bienveillante.

De façon plus générale, des protocoles de recherches doivent être réalisés pour mieux évaluer le rythme « idéal » d'entretiens face à des situations thérapeutiques spécifiques (initiation, changement de traitement), et mieux évaluer l'impact des situations de co-infection VIH-VHC/VHB dans le processus d'ajustement et d'appropriation des traitements par les patient.

Les périodes d'interruptions programmées ou non de traitement doivent s'accompagner d'une plus grande vigilance au moment de la reprise des traitements.

TESTS DE RESISTANCE AUX ANTIRETROVIRAUX

La résistance aux antirétroviraux est liée à l'existence de quasi-espèces virales présentant des mutations sélectionnées quand le VIH continue sa réplication en présence de l'antirétroviral. Deux techniques permettent d'approcher la mesure de la résistance in vivo : les tests génotypiques et les tests phénotypiques. L'utilisation des tests génotypiques s'est largement diffusée.

La prévention de sélection de mutants résistants nécessite d'éviter toute réplication virale.

Il n'est pas recommandé d'utiliser les tests phénotypiques qui n'ont pas démontré leur utilité en pratique clinique.

L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques évolue régulièrement. Les modifications de la nouvelle version concernent l'abacavir, la stavudine, la didanosine, le lopinavir, l'amprénavir et le ténofovir.

Le choix des molécules dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologistes et pharmacologues. Les tests de résistance sont un des éléments parmi d'autres contribuant à une meilleure décision thérapeutique.

Les tests de résistance font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH. Des questions restent en suspens, comme celles de l'intégration des dosages plasmatiques d'antirétroviraux à l'interprétation des tests de résistance ou de l'utilisation de ces tests au cours des interruptions thérapeutiques. D'autres questions persistent qui sont de l'ordre de protocoles de recherche :

- intérêt de la détection des populations virales plasmatiques minoritaires ou des mutations dans l'ADN proviral, en particulier dans le cadre des « switches » ?
- influence du polymorphisme de la protéase des sous-types non-B et possibilité de sélectionner d'autres mutations que celles observées avec les sous-types B ?
- intérêt de la détection des mutations de résistance dans les compartiments génitaux et du système nerveux central ?

PHARMACOLOGIE DES ANTIRETROVIRAUX

L'association d'une IP avec une faible dose de ritonavir permet d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux C190 des virus sensibles et donc de diminuer la posologie de l'IP.

Il n'y a pas à ce jour d'indication à la prescription de dosage systématique en début de traitement.

Certaines situations particulières justifient une adaptation de posologie précoce de l'IP ou de l'INN au vu de la mesure des concentrations (interactions

médicamenteuses, insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB, enfant, sujet âgé par exemple).

Le dosage de l'IP ou de l'INN est recommandé en cas d'échec. Une augmentation de la posologie de l'IP en cas d'échec précoce peut majorer la concentration plasmatique de l'IP, permettant une inhibition virale optimale sans changer le traitement.

La réalisation d'un dosage est préconisée en cas de toxicité, même s'il est parfois difficile d'effectuer un prélèvement au moment de la survenue de l'effet indésirable.

La mesure de la concentration résiduelle (C_{min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

COMPLICATION DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

Les principaux effets au long cours actuellement identifiés sont le syndrome lipodystrophique, les anomalies glucido-lipidiques avec leurs possibles conséquences cardiovasculaires, les anomalies osseuses et les atteintes mitochondriales exposant au risque d'acidose lactique.

Il est recommandé :

- chez tout patient, dès l'initiation du traitement, de faire un bilan des risques cardiovasculaires et, de façon préventive, d'instaurer une stratégie de prise en charge : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, mesures diététiques, traitement de l'HTA, exercice physique ;
- de bien distinguer ce qui relève de la lipoatrophie et de la lipohypertrophie qui peuvent être associées chez un même patient ;
- de réaliser une évaluation du bilan lipido-glucidique semestriel strictement à jeun ;
- de ne pas réaliser un DEXA-scan de façon systématique, mais de le réserver aux essais cliniques ;
- de ne pas modifier systématiquement le traitement antirétroviral en cas de lipoatrophie, alors qu'il existe souvent une amélioration clinique à l'arrêt de l'IP en cas de lipohypertrophie ;
- de proposer une intervention réparatrice en cas d'atrophie graisseuse du visage pour les patients qui le souhaitent ;
- le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé mais doit être réalisé en cas de symptômes cliniques même mineurs ;
- la notification aux centres de pharmaco-vigilance des accidents vasculaires ou myocardiques doit être améliorée et mieux documentée.

IMMUNOTHERAPIE

Dans une stratégie thérapeutique à long terme de l'infection par le VIH, l'immunothérapie spécifique, ou non spécifique, pourrait participer à l'installation à long terme d'un meilleur équilibre immunovirologique, par le renforcement de la réponse immunitaire spécifique (immunisation thérapeutique) ou le gain de lymphocytes T CD4 à long terme (IL-2), complétant ou renforçant l'efficacité des médicaments antiviraux.

L'intérêt potentiel de ces stratégies d'immunothérapie pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Cependant, ces objectifs restent du domaine de la recherche clinique et justifient la mise en place de nouveaux essais d'évaluation de l'immunothérapie.

CO-INFECTIIONS PAR LES VIRUS DES HEPATITES

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des hépatites C et B chez les personnes infectées par le VIH sont toujours insuffisamment pris en compte. La prise en charge de la dépendance alcoolique doit être améliorée chez les patients co-infectés.

VHC

L'infection par le VHC doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VIH par un test Elisa de nouvelle génération.

Les sujets immunodéprimés séronégatifs VHC doivent bénéficier d'une PCR qualitative.

Les sujets exposés au risque doivent faire l'objet d'un dépistage répété du VHC.

Les patients co-infectés virémiques pour le VHC doivent faire l'objet d'un projet thérapeutique concerté quel que soit le chiffre de leurs transaminases. Le génotype du VHC doit être systématiquement réalisé. Une ponction biopsie est habituellement proposée. Elle pourrait être remplacée dans la moitié des cas par des combinaisons de marqueurs biochimiques à valider au cours de l'infection par le VIH.

Certaines situations cliniques particulières peuvent dispenser d'une évaluation histologique.

Le traitement de l'infection par le VHC chez les co-infectés fait appel à la bithérapie PEG-interféron-ribavirine comme chez les mono-infectés. Il a pour objectif principal l'éradication du VHC. Les résultats sont inférieurs en termes de tolérance et d'efficacité. L'immuno-dépression joue un rôle dans l'échec du traitement.

Les cirrhoses compensées peuvent être traitées et les cirrhoses graves éventuellement transplantées.

VHB

Soixante-dix pour cent des patients VIH+ ont des marqueurs sérologiques d'infection par le VHB récente ou ancienne, mais une minorité d'entre eux a une maladie active avec une réplication virale.

Le statut biologique précis de l'infection par le VHB doit être déterminé chez les patients infectés par le VIH. Il a pour but de reconnaître les patients ayant ou ayant eu une réplication virale active, y compris lorsqu'ils reçoivent de la lamivudine.

Les sujets indemnes de tout marqueur biologique d'infection par le VHB doivent être largement vaccinés s'ils ont le moindre facteur de risque.

L'évaluation de la gravité de l'hépatite B repose sur la biopsie hépatique, mais on peut admettre que toute réplication virale B doit faire l'objet d'un traitement.

Il n'est pas actuellement possible de proposer de schéma standard et consensuel pour le traitement de l'hépatite B chez les patients co-infectés. Les antirétroviraux actifs sur le VHB peuvent être utilisés associés entre eux ou à l'interféron. Le choix des médicaments est paradoxalement moins complexe pour les patients relevant d'un traitement pour le VIH.

MALADIES OPPORTUNISTES ET MORBIDITE LIEES AU VIH

Les infections opportunistes restent d'actualité, le SIDA inaugural étant un mode encore fréquent de découverte de l'infection par le VIH.

Dans la plupart des cas, les prophylaxies primaires et secondaires des infections opportunistes peuvent être interrompues sous traitement antirétroviral quand le taux de lymphocytes T CD4+ est supérieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois.

En cas de pathologies opportunistes dénuées de traitement spécifique telles que cryptosporidiose ou LEMP, le traitement antirétroviral doit être débuté le plus rapidement possible.

La mise en route d'un traitement antituberculeux ou antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Les cliniciens doivent être sensibilisés aux circonstances cliniques et anamnestiques pouvant faire évoquer le diagnostic de syphilis.

Un examen gynécologique, avec frottis et si possible colposcopie, est recommandé annuellement chez toute femme porteuse du VIH, quel que soit son âge et son traitement, afin de dépister précocement les dysplasies cervicales utérines. La réalisation annuelle d'une anoscopie est à proposer chez les patients

ayant des rapports sexuels anaux réceptifs non protégés pour dépister des dysplasies anales.

Chez les patients à bon pronostic immuno-virologique, les stratégies thérapeutiques des lymphomes se rapprochent désormais de celles proposées aux patients immunocompétents.

Les sujets vivant avec le VIH, comme les acteurs de santé, doivent être sensibilisés aux risques non seulement cardiovasculaires mais aussi néoplasiques du tabagisme, ainsi qu'aux symptômes devant faire évoquer précocement le diagnostic de cancer du poumon. Les actions de prévention et de sevrage doivent être favorisées.

VACCINATIONS

Dans l'infection par le VIH :

- la réponse vaccinale est moins bonne que chez les patients non infectés, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ et a fortiori inférieur à $200/\text{mm}^3$. La durée de la protection est plus courte que dans la population générale ;

- la majorité des vaccins peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative ;

- les vaccins vivants atténués sont en principe contre-indiqués comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire ;

- la restauration immunitaire induite par les traitements antirétroviraux peut être associée à une meilleure réponse vaccinale.

Chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$, les rappels de vaccinations universelles, certaines vaccinations spécifiques (pneumocoque) et les vaccinations destinées aux voyageurs peuvent être envisagées sans risque.

Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas, quel que soit le statut immunitaire. Le vaccin de la fièvre jaune doit être évité si les CD4 sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$. Chez les patients fortement immunodéprimés, il est nécessaire de peser le rapport bénéfice/risque et il est souvent préférable de s'abstenir.

PRIMO-INFECTION

La mise en route du traitement antirétroviral au cours de la primo-infection reste l'objet de débats, bien que les traitements anti-rétroviraux aient montré leur efficacité virologique, immunologique et clinique dans cette indication. Alors que jusqu'en 2000, la majorité des patients vus au stade de primo-infection en France étaient traités, on a assisté récemment à une diminution des prescriptions autour de 50 % (cohorte PRIMO ANRS) ; le fait que l'on ait

abandonné l'espoir de pouvoir éradiquer le virus à ce stade de l'infection et la fréquence des effets indésirables sont sans doute en partie à l'origine de cette évolution.

Au cours de la primo-infection symptomatique, le traitement est recommandé, d'autant plus que les symptômes sont plus marqués.

Le traitement antirétroviral recommandé est une association de trois antirétroviraux selon les mêmes règles de choix des molécules que dans le cas de la mise en route d'un premier traitement chez un patient chronique.

La durée optimale du traitement ne peut être définie actuellement.

En cas de séroconversion récente découverte en l'absence de tout symptôme clinique ou après une primo-infection pauci-symptomatique, l'initiation d'une trithérapie n'est pas recommandée de façon systématique.

La réalisation d'un génotypage à la recherche de mutations de résistance n'est pas indispensable au choix du traitement mais elle est recommandée, d'une part dans un but de surveillance épidémiologique et d'autre part pour l'adaptation secondaire du traitement (en cas de multi-résistance ou de non réponse virologique à 3 mois).

Dans tous les cas, compte tenu des incertitudes et des besoins d'améliorer les connaissances, il est recommandé aux cliniciens et aux patients de privilégier à chaque fois que cela est possible, l'inclusion dans des essais thérapeutiques ou des études épidémiologiques (Cohorte PRIMO, Essai ANRS INTERPRIM).

INFECTION PAR LE VIH-2

L'infection à VIH-2, malgré une évolutivité plus lente que VIH-1 et une charge virale quantitative plus faible, se complique de pathologies indicatives de SIDA.

Le traitement est recommandé en présence de :

- signes cliniques (groupe B, SIDA) ;
- CD4 inférieurs à $350/\text{mm}^3$ (Il s'agit souvent de patients africains).

La détection de l'ARN-VIH-2 plasmatique (au seuil de 250 copies/ml) doit faire rapprocher la surveillance clinique et immunologique.

Le choix des antirétroviraux doit tenir compte de la résistance naturelle de VIH-2 aux analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN).

La technique de mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique est actuellement disponible dans un petit nombre de laboratoires de virologie (Groupe Virologie AC11). Il est recommandé que cette technique reste limitée à un nombre restreint de laboratoires.

Les patients infectés par VIH-2 doivent, si possible, être inclus dans la cohorte ANRS-VIH-2 pour permettre de poursuivre les études de suivi thérapeutique et d'évolution à long terme.

GROSSESSE

Actuellement, 60 % des femmes ont déjà été traitées ou sont sous traitement antirétroviral au moment de leur grossesse.

La proposition systématique du dépistage de l'infection par le VIH aux femmes enceintes permet chaque année de découvrir de nouvelles séropositivités.

Le pourcentage d'enfants infectés nés de mères VIH+ s'est beaucoup réduit. Il est actuellement en France de l'ordre de 1 à 2 %.

L'évaluation de la toxicité des antiviraux (atteinte mitochondriale) chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse reste difficile. Elle est estimée à moins de 1 %.

La prescription d'une multithérapie chez une femme enceinte doit tenir compte de l'analyse du bénéfice-risque du traitement antirétroviral.

Il est recommandé :

- de renforcer la politique de proposition systématique et non obligatoire du test VIH au cours du bilan prénatal. Ceci permet de proposer systématiquement un traitement préventif de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ;
- d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse ;
- de considérer la grossesse chez une femme infectée par le VIH comme une grossesse à risque au plan médical devant être prise en charge par des équipes multidisciplinaires spécialisées ;
- de poursuivre ou de débiter une multithérapie chez les femmes ayant une indication de traitement pour elles-mêmes, ou lorsqu'elles sont vues tardivement en fin de grossesse ;
- d'éviter l'association de d4T + ddl en raison du risque accru d'acidose lactique ;
- de réaliser, en cas de prise en charge très tardive au moment du travail, un test VIH rapide et s'il est positif une perfusion d'AZT durant l'accouchement ;
- de ne pas réaliser de césarienne programmée de façon systématique, mais uniquement dans des situations bien individualisées ;
- de prendre en compte le désir de grossesse ultérieure lors de la prescription du traitement antirétroviral, en particulier lors du traitement initial ;
- de notifier tout traitement antirétroviral prescrit durant la grossesse à la pharmacie hospitalière.

INFECTION PAR LE VIH CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France n'est pas connu avec précision mais estimé à moins de 1 000.

Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, environ 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année depuis 1999, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances impose que le suivi thérapeutique se fasse dans – ou en étroite collaboration avec – un centre spécialisé.

S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, l'essentiel des connaissances reste toutefois extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant.

Les conséquences à long terme de l'exposition des antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues avec précision mais la possibilité d'une dysfonction mitochondriale à expression neurologique est désormais bien démontrée dans la cohorte française.

En cas de traitement préventif de la transmission virale, le diagnostic est peu fiable tant que l'enfant est sous traitement antirétroviral. La recherche du virus doit être effectuée à la naissance, à 1, 3 et 6 mois.

Sous traitement antirétroviral, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection à VIH chez l'enfant infecté est majeure.

Les difficultés d'adhérence à des associations complexes et parfois mal tolérées sont à l'évidence à l'origine de la plupart des résultats virologiques insuffisants. Récemment, il a été observé une amélioration très substantielle des résultats virologiques, notamment pour les enfants dont la première multithérapie a été initiée récemment. Un meilleur accompagnement de l'enfant et de la famille aux différentes phases du traitement – bref une meilleure prescription – rendent compte de ces progrès.

Il n'y a aucune donnée pour argumenter le choix d'un traitement précoce ou différé.

La plupart des nourrissons infectés aujourd'hui naissent de mères vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie. Si ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision ou non de traiter, elles en compliquent singulièrement la mise en œuvre.

Comme chez l'adulte, l'observance en pédiatrie est un paramètre essentiel de succès du traitement. Le point majeur est certainement la préparation de l'enfant et de sa famille à l'éventualité du traitement, et l'adhésion profonde de ceux-ci au projet thérapeutique.

Il faut attendre le stade de la pensée formelle, après 12 ans, pour que l'enfant puisse concevoir le mécanisme de la contamination et envisager la coexistence de plusieurs causes responsables d'un dysfonctionnement interne. C'est donc une période propice pour fournir une information à l'enfant.

FEMMES ET VIH

La progression de l'infection par le VIH vers le SIDA et la réponse aux traitements antirétroviraux sont identiques chez les hommes et chez les femmes. Par contre, les traitements antirétroviraux induisent des effets indésirables différents chez les femmes, à considérer pour une prise en charge au long cours. Par ailleurs, chez une femme séropositive pour le VIH, la maîtrise de la reproduction est particulièrement importante. Si le préservatif, accepté et proposé par la femme, est refusé par l'homme, une autre méthode de contraception doit pouvoir être utilisée. Le choix de celle-ci devra tenir compte des perturbations métaboliques liées à l'infection par le VIH et à son traitement. Enfin, les désordres gynécologiques sont fréquents chez les femmes infectées par le VIH et pour nombre d'entre elles, le frottis cervico-vaginal présente des anomalies cellulaires. Il y a donc bien lieu de considérer les femmes dans leurs spécificités pour la prise en charge de cette maladie au long cours.

La différence de charge virale entre hommes et femmes n'a pas d'impact sur les décisions thérapeutiques chez les femmes.

Chaque femme devra être clairement informée de la possible masculinisation de sa silhouette sous traitement antirétroviral.

La question d'une contraception efficace, c'est-à-dire répondant aux deux objectifs de prévention de la grossesse non désirée et de prévention de la transmission sexuelle du VIH, devra être abordée chez toutes les femmes séropositives pour le VIH.

Toute femme dont la contraception est assurée par les préservatifs doit recevoir une information sur la contraception d'urgence (pilule du lendemain).

Il est recommandé :

- de proposer un suivi gynécologique régulier aux femmes séropositives ;
- de choisir, s'il en est besoin, une contraception efficace et adaptée à chaque femme ;
- de mettre en place des structures de soins facilement accessibles.

DESIR D'ENFANT ET ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

La possibilité d'accéder à l'AMP pour les couples concernés par le VIH représente un progrès important. Il importe que les médecins puissent informer et

orienter leurs patients intéressés par cette prise en charge. Le nombre limité de centres, les délais souvent très longs, font qu'en pratique cette prise en charge est encore problématique et doit être améliorée.

Le projet parental qui est souvent exprimé par des couples sérodifférents ou séroconcordants peut maintenant être accompagné et orienté vers des sites effectuant la prise en charge par technique d'assistance médicale à la procréation.

Plusieurs possibilités s'offrent aux couples, permettant une prise en charge individualisée, voire adaptée à d'éventuels problèmes de fertilité masculine ou féminine.

Dans tous les cas, une équipe pluridisciplinaire intervient en coordination avec le médecin référent pour aider les couples à réaliser leur projet dans les conditions les plus adaptées, tout en maintenant des pratiques de prévention de transmission du VIH au sein du couple.

PREVENTION ET SEXUALITE CHEZ LES PERSONNES INFECTEES PAR LE VIH

Le dialogue entre l'équipe soignante et les patients suivis doit s'instaurer sur l'abord de la prévention et la sexualité.

Abord de la prévention

Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, il est du devoir de chaque soignant d'aborder le thème de la prévention.

Régulièrement, il faut proposer un examen clinique des organes génitaux et de l'orifice anal afin de diagnostiquer des IST ou leurs complications.

Le discours de prévention doit être simple :

- seuls les préservatifs, qu'ils soient « masculins » ou « féminins », protègent du VIH et des principales IST ;
- les vaccinations dans les cas du VHB et du VHA, avec l'utilisation du préservatif et le non-échange des seringues et des pailles entre usagers de drogue sont les meilleurs modes de prévention ;
- le dépistage systématique du VHC et du VHB est un acte de prévention.

Si la demande du patient dépasse l'offre de la consultation de prise en charge, le patient sera orienté sur une consultation de prévention spécifique avec des professionnels formés à l'écoute et à l'intervention en prévention. Cette consultation pourra être soit dans le circuit de soin du patient soit hors du cadre de prise en charge thérapeutique.

Sexualité

Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, en matière sexuelle, rien n'est jamais définitivement acquis, raison pour laquelle il est essentiel d'y revenir au moins une fois par an : le moment de la consultation doit permettre un bilan de la santé sexuelle du patient, en dissociant les échanges autour de la « prévention » de ceux sur la « sexualité ».

Le professionnel de santé doit organiser au préalable un réseau de professionnels compétents vers qui pouvoir orienter les patients pour une prise en charge des troubles sexuels.

INFECTION PAR LE VIH DANS LES DEPARTEMENTS FRANÇAIS D'AMERIQUE

Les DFA, et la Guyane française en particulier, sont des départements à forte prévalence de l'infection par le VIH. La transmission hétérosexuelle y est prédominante.

Le retard au dépistage du VIH et les difficultés d'accès aux soins sont principalement, pour les populations étrangères, à l'origine d'une forte proportion de SIDA inauguraux.

De nombreuses femmes enceintes contaminées par le VIH ignorent leur infection jusqu'à leur accouchement.

Il est recommandé de :

- développer des programmes de réduction des risques sexuels au sens large, adaptés aux populations en situation de précarité (migrants, exclus sociaux) et aux populations géographiquement isolées sur les fleuves de Guyane ;
- poursuivre la réalisation d'études sur les connaissances, attitudes et comportements dans les pratiques sexuelles vis-à-vis de l'infection par le VIH ;
- favoriser l'accessibilité aux soins des patients isolés ou dans une situation de précarité (migrants, toxicomanes, sans domicile, populations des fleuves de Guyane) à travers la médiation culturelle, un renforcement des structures publiques et une coopération accrue avec les services de santé de l'état et les autorités préfectorales ;
- développer des programmes de recherche sur les interactions entre les traitements traditionnels et les thérapeutiques de l'infection par le VIH afin d'étudier les bénéfices possibles et de déceler les associations à risque ;
- améliorer le dépistage du VIH au cours de la grossesse. Favoriser le développement d'un réseau ville-hôpital pour le suivi des mères. Développer la médiation culturelle en santé afin d'informer les futures mères ;
- améliorer l'information des médecins généralistes concernant le diagnostic différentiel entre la primo-infection VIH et la dengue.

MIGRANTS/ETRANGERS ET VIH

L'augmentation du nombre des cas d'infection par le VIH ces dernières années chez les migrants/étrangers correspond dans sa grande majorité à des personnes originaires d'Afrique Centrale ou de l'Ouest (concentrés en Ile-de-France) et d'Amérique (concentrés dans les DFA). Elle est plus sensible chez les femmes. Parallèlement, l'accès aux soins semble plus tardif dans cette population (nette sur-représentation des étrangers parmi les patients découvrant leur séropositivité au stade SIDA), particulièrement chez les hommes.

Il est recommandé de :

- former les professionnels de santé (dont les travailleurs sociaux) et les personnels administratifs en matière de droits des étrangers, pour lutter contre la discrimination et l'incohérence des discours dans l'accès aux droits et aux soins ;
- développer un large recours à l'interprétariat professionnel, pris en charge par le service public ;
- promouvoir les équipes de médiation en santé publique pour la prévention sur le terrain et la prise en charge des personnes atteintes ;
- appliquer la loi rapidement et sans restriction, afin qu'aucune personne migrante/étrangère vivant avec le VIH ne soit maintenue dans une situation administrative *en deçà de la situation légale* prévue pour les personnes malades, c'est-à-dire qu'elle obtienne une carte de séjour temporaire avec autorisation de travail.

L'accès aux droits essentiels (protection maladie, minima sociaux, logement) doit se faire sur critère de résidence habituelle, sans critère de *régularité* ou *d'ancienneté de séjour en France*.

L'accès à la CMU doit se faire pour tous sur critère de résidence habituelle, et prendre la place de l'actuelle aide médicale d'état.

L'accès à un titre de séjour doit être immédiatement assorti d'une autorisation de travail et d'un droit au RMI. Le droit au travail et à l'autonomie financière est indispensable pour que les patients puissent vivre dignement.

Au niveau du suivi médical, il faut prendre le temps de s'assurer d'une parfaite compréhension des enjeux et des modalités du traitement antirétroviral (pas de prescription dès la première consultation, prise en compte des contraintes sociales, fréquence du suivi adaptée au patient).

PRECARITE ET VIE SOCIALE

Il est recommandé de :

- accompagner les personnes sans couverture sociale. L'épidémie touche de plus en plus les personnes précarisées. Une partie de cette population se

présente dans les hôpitaux sans ouverture de droits. Quelques services hospitaliers, à titre expérimental, ont développé ce que nous pouvons appeler un service d'urgence sociale. La consultation médicale doit être associée à une consultation sociale en lien avec les PASS. Les médecins de ville doivent pouvoir solliciter plus facilement les centres d'action sociale ;

– favoriser le retour et l'accès à l'emploi. De nombreuses personnes touchées souhaitent reprendre une activité. Les inconvénients de la maladie ne permettent souvent pas une adhésion au dispositif classique de ré-insertion. Il est recommandé une augmentation des actions « passerelles » de retour à l'emploi (action de pré-insertion) et le maintien de l'allocation adulte handicapé (AAH) dans les mêmes conditions que le revenu minimum d'insertion (RMI) lors de la reprise d'une activité ;

– clarifier et aménager les procédures au sein des COTOREP :

– procédure d'urgence,

– possibilité de cumul (AAH) et reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) à réaffirmer sur les bases de la circulaire DAS du 7 juillet 1999,

– dans le cadre du VIH/SIDA, ouverture des droits à la garantie de ressources travailleur handicapé (GRTH) et meilleure communication auprès des employeurs afin que cette mesure puisse aider à compenser des absences liées à l'état de santé et en particulier la fatigue liée aux traitements.

INFECTION PAR LE VIH EN MILIEU CARCERAL

Les soignants des UCSA ont réalisé depuis des années un « lourd travail » dans ce domaine difficile. La prise en charge des co-infections VIH-VHC doit être améliorée. À côté des soins, de nombreux problèmes demeurent, en particulier dans le domaine de la prévention.

Il est recommandé que les patients séropositifs pour le VIH reçoivent en milieu carcéral une prise en charge médicale et thérapeutique équivalente à celle proposée en milieu ouvert.

Il est possible d'initier ou de reconduire toutes les combinaisons antirétrovirales validées. Toutes les molécules antirétrovirales bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU nominative ou de cohorte sont disponibles.

Chez des patients présentant une immuno-dépression profonde notamment, il faudra organiser une surveillance régulière des infections opportunistes majeures.

Si l'état clinique du patient justifie une consultation hospitalière ou une hospitalisation, celle-ci devra s'organiser dans les meilleurs délais sans préjudice pour le patient.

Chez les patients co-infectés VIH/VHC, compte tenu de la rapidité d'évolution de l'hépatite C chronique, il est particulièrement important de sensibiliser et

d'informer ces patients à la nécessité d'une surveillance régulière et à une prise en charge thérapeutique.

Les modalités d'accès à la ponction biopsie hépatique doivent être organisées et simplifiées. Dans certaines situations particulières, le traitement anti-VHC peut être débuté en l'absence de PBH.

Il est nécessaire de préparer la sortie de détention en coordonnant les services pénitentiaires d'insertion et de probation et les services médicaux, en renforçant le partenariat entre les centres pénitentiaires et les structures associatives ou hospitalières qui prendront en charge ces patients.

Le suivi médical et thérapeutique doit s'accompagner d'une politique de réduction des risques pleinement appliquée. Cette action doit se faire avec l'appui de l'administration pénitentiaire et doit s'inscrire dans une approche de santé plus globale.

L'accès aux traitements de substitution notamment doit être réel et uniforme dans l'ensemble des prisons françaises.

Les actions de formation en direction des personnels pénitentiaires et des actions d'éducation pour la santé destinées aux détenus doivent être régulièrement effectuées.

L'accès aux préservatifs et à l'eau de javel doit être élargi et les détenus doivent être informés de l'existence de telles actions.

La prison a le devoir d'organiser pour les détenus les conditions normales d'une sexualité. Cela passe par la constitution des unités de vie familiale dans lesquelles les détenus pourront recevoir leur famille.

ORGANISATION DES SOINS

Quinze ans après la création des CISIH, la prise en charge de l'infection à VIH est clairement de plus en plus multi-disciplinaire et ne fait pas seulement intervenir les équipes classiques du VIH mais aussi des équipes d'hépatologie, de cardiologie, de métabolisme, d'observance... Le CISIH constitue toujours une structure clé de la prise en charge hospitalière des personnes infectées par le VIH. Il faut cependant qu'il s'adapte aux nouvelles situations, qu'il s'ouvre à ces autres disciplines, qu'il s'implique plus dans la santé publique et la prévention. L'organisation des soins autour de l'infection à VIH a constitué un exemple remarquable d'une réflexion coordonnée sur la prise en charge des soins d'une pathologie nouvelle. La Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins a joué un rôle majeur dans l'animation et la coordination des CISIH. Le groupe d'experts considère que ce rôle doit être poursuivi, voire renforcé, en mettant à disposition les moyens nécessaires aux missions SIDA de la DHOS et de la DGS.

La réflexion concernant l'organisation des soins a probablement été insuffisante faute de temps. Le groupe d'experts souhaite qu'elle se poursuive dans l'année qui vient pour aboutir à des propositions originales.

3

Épidémiologie

Données et limites

L'épidémiologie de l'infection à VIH en France est connue au travers de plusieurs systèmes d'information destinés à décrire la situation en cours, interpréter les tendances évolutives et en déduire des scénarios possibles pour le futur en matière de prévention et de prise en charge [1]. L'objet de ce chapitre est de présenter une synthèse des informations épidémiologiques pertinentes pour décrire qui sont les malades à un stade avancé de leur infection, qui sont les personnes vivant avec le VIH se faisant diagnostiquer et prendre en charge, ainsi que les changements récents intervenus en matière de comportements de prévention. Des données épidémiologiques spécifiques sont présentées dans la plupart des chapitres du rapport. Les comparaisons internationales sont exclues, l'endémie en Europe de l'Ouest étant elle-même la résultante d'une très grande diversité de situations nationales. Les limites et les insuffisances du dispositif actuel d'information sont discutées en conclusion.

LE SIDA EN FRANCE

L'utilisation très large des multithérapies antirétrovirales retarde très sensiblement le passage à la phase symptomatique de l'infection à VIH. En conséquence, la surveillance du SIDA, stade avancé de l'infection à VIH, est un indicateur très décalé dans le temps de la dynamique de l'épidémie. Cependant, sa notification dans ce contexte permet de décrire les retards au dépistage, l'absence de prise en charge thérapeutique précoce ou l'échec du traitement. Au 30 juin 2001, le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA était estimé en France entre 23 200 et 25 500 en tenant compte d'une part, des délais entre le diagnostic et la notification et d'autre part, de la sous-déclaration des cas et des décès [2]. Le nombre de nouveaux cas de SIDA était de 1 721 en 2000 et de 791 au premier semestre 2001 (données redressées), dont un quart de femmes. Ainsi,

on continue à observer une diminution du nombre annuel de nouveaux cas, mais cette variation annuelle est désormais inférieure à 5% (Figure 3-1). Le nombre cumulé de décès par SIDA depuis le début de l'épidémie était estimé à 31 964 au 30 juin 2001. Avec 594 décès en 2000 et 254 au premier semestre 2001, la mortalité par SIDA est désormais stable (*voir* Figure 3-1). Le nombre de nouveaux décès par SIDA restant chaque année inférieur au nombre de nouveaux cas, le nombre total de personnes vivant avec le VIH ayant atteint ce stade de maladie (à déclaration obligatoire) poursuit donc sa progression d'environ 6% par an (*voir* Figure 3-1). Ainsi en France, l'infection à VIH est devenue une maladie chronique, comportant toujours un fort risque de décès par SIDA à moyen terme.

Figure 3-1 Nouveaux cas de SIDA, de décès par SIDA et nombre de cas de SIDA vivants par année de diagnostic, 1994-2000 (premier semestre seulement). France, données au 30 septembre 2001 (source : InVS).

L'analyse des statistiques annuelles de nouveaux cas de SIDA par groupe de transmission montre que la contamination hétérosexuelle est le mode de contamination le plus fréquent depuis 1997. Début 2001, ce mode de contamination représente près d'un nouveau cas sur deux (48,7 %) et 78 % des nouveaux cas féminins, tandis que les homosexuels/bisexuels masculins représentent 23 % des nouveaux cas et les usagers de drogues injectables 16 %. Parmi les cas hétérosexuels dont le type de partenaire est connu (69 % de tous

les nouveaux cas de SIDA diagnostiqués début 2001), plus de huit contaminations sur dix sont liées à la forte prévalence du VIH dans des communautés d'Afrique sub-saharienne ou des Caraïbes. Il est important de signaler enfin que l'âge moyen au moment du diagnostic de SIDA, toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes, continue d'augmenter au cours du temps (*voir Chapitre 19*).

Après redressement, l'incidence des cas de SIDA notifiés au cours des 12 derniers mois (octobre 2000-septembre 2001) était de 28,3 nouveaux cas par million d'habitants en France métropolitaine et 110,9 dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. L'Île-de-France contribue pour 40 % à ces déclarations, avec le taux d'incidence le plus élevé de France métropolitaine (60,9 par million d'habitants et par an) après les Antilles-Guyane (170,6), largement devant les régions Aquitaine (37,8) et Provence-Alpes-Côte-d'Azur (37,3).

Au premier semestre 2001, un quart seulement des cas de SIDA diagnostiqués (23,2 %) avaient bénéficié préalablement d'un traitement antirétroviral. Pour 51,8 % des nouveaux cas de SIDA, ce diagnostic a coïncidé avec le diagnostic de séropositivité VIH, et cette proportion n'a cessé d'augmenter depuis 1997 (Tableau 3-1). Ces proportions sont les plus élevées en cas de contamination hétérosexuelle et en particulier chez les hommes. Les circonstances d'entrée au stade SIDA modifient la présentation clinique, le traitement antirétroviral préalable ayant pour conséquence la prééminence des candidoses, de la tuberculose toutes localisations confondues et des lymphomes.

La surveillance du SIDA permet bien d'évaluer l'impact de l'accès au dépistage et aux soins et de caractériser des groupes de population auprès desquels des actions d'information doivent être menées prioritairement [1]. La vulnérabilité actuelle des femmes vis-à-vis du passage au stade SIDA doit être soulignée, mais les hommes séropositifs originaires d'Afrique subsaharienne utilisent trop peu les services de dépistage pour que le passage au stade SIDA devienne nettement moins fréquent qu'il ne l'est actuellement en France.

INFECTION PAR LE VIH EN FRANCE ET PRISE EN CHARGE

La surveillance épidémiologique de l'infection à VIH, qui doit venir compléter celle du SIDA, a été considérablement retardée par une annulation de l'article 1^{er} du décret n° 99-363 du 6 mai 1999 fixant les conditions de déclaration des maladies à déclaration obligatoire, suite à un recours contentieux de la Ligue des Droits de l'Homme auprès du Conseil d'État. Un nouveau décret n° 2001-437 a été publié le 16 mai 2001, fixant les modalités de transmission à l'autorité sanitaire des données individuelles concernant les maladies à déclaration obligatoire mais aussi les anomalies biologiques et donc l'infection à VIH. Le

nouveau système de déclaration devrait ainsi démarrer fin 2002 et produire ses premiers résultats fin 2003. La France est très en retard sur ce plan par rapport aux autres pays européens puisque 13 sur 15 ont un système en place depuis 1986 à 1995 selon les pays [3].

L'Action Coordonnée n° 23 « Dynamique de l'épidémie » (président : Joseph Lellouch) mise en place par l'ANRS a produit début 2002 ses premières estimations de la prévalence du VIH. Ces estimations concernent l'année 1997. Deux méthodes ont été utilisées : la méthode directe utilise les données d'enquête de prévalence menées dans certaines populations (PREVADAV et PREVAGEST) et des données d'auto-déclaration de statuts d'infection par le VIH (enquête Presse gay, enquêtes dans les programmes d'échange de seringues). Cette méthode donne une estimation de la prévalence de 105 800 (89 400-122 300). La méthode de rétrocalcul modélise le nombre de sujets infectés à un temps donné (prévalence) à partir de l'incidence des cas de SIDA, par projection dans le passé, selon la durée d'incubation [4]. Le modèle utilisé prend en compte l'effet des traitements et l'effet de l'âge dans la fonction de la durée d'incubation du SIDA et l'effet de l'âge dans la fonction d'infection. Il conduit à une estimation de la prévalence de l'infection à VIH en France fin 1997 de 78 000 (56 000-127 000). Au total, et compte tenu de la taille de la file active hospitalière en 1997, la prévalence du VIH s'établit dans une fourchette comprise entre 70 000 et 127 000 cas. Les deux méthodes aboutissent à des répartitions par groupe de transmission très proches : 32 % de contaminations homosexuelles masculines pour la méthode directe et 37 % pour la méthode de rétrocalcul ; 26 % et 22 % pour les usagers de drogue par voie intraveineuse ; 40 % selon les deux méthodes pour les hétérosexuels ; 2 % et 1 % pour les autres modes de transmission. Selon la méthode de rétrocalcul, l'estimation de l'incidence des nouvelles contaminations pour cette même année 1997 serait comprise entre 300 et 2 400. Pour mieux apprécier la dynamique de l'épidémie et ainsi contribuer significativement à la planification des politiques de prévention et de prise en charge, un effort doit être mené pour améliorer l'évaluation de l'incidence. Dans cet esprit, une technique de sérosurveillance utilisant des tests de dépistage à sensibilité atténuée dans des groupes de population à haut risque est envisagée par l'ANRS et l'InVS pour estimer directement l'incidence des nouvelles infections en France.

La base de données hospitalières nationale DMI2 est actuellement complète jusqu'à la fin du deuxième semestre 2001 et concerne 68 hôpitaux répartis dans 31 CISIH [5, 6]. De très nombreux indicateurs statistiques sont produits mais ne sont pas tous disponibles pour les mêmes périodes d'observation. L'estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est par exemple, de 54 000 à 70 000 pour l'année 1999 [5]. La proportion de patients traités par antirétroviraux est désormais stable, autour de 87 % à la mi-2001 [6] : 70 % étaient alors sous trithérapie, 18 % sous quadrithérapie et 2,5 % des patients étaient traités simultanément par cinq molécules ou plus. Il doit être signalé que 8 % des patients pris en charge étaient

toujours traités par bithérapie d'analogues nucléosidiques à la mi-2001. La proportion des traitements comportant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse était de 38,6 % en 2000. L'incidence de la plupart des infections opportunistes continue de diminuer. Elle est inférieure en 2000 à 10 cas pour 1 000 personnes par an sauf pour la pneumonie bactérienne qui survient au rythme constant depuis 1996 de 18 cas pour 1 000 patients par an. Certaines pathologies comme la cryptosporidiose deviennent très rares. Aucune remontée des différentes incidences d'infections opportunistes n'a été observée au cours des cinq dernières années [5]. L'incidence des pathologies cardiovasculaires, cérébrales et pulmonaires non infectieuses est en cours d'évaluation.

La file active hospitalière est un bon reflet de la performance du dispositif de prise en charge des personnes atteintes. La prise en charge tardive d'un tiers des patients ayant un premier recours hospitalier, à moins de 200 lymphocytes T CD4/ml, expliquerait plus de la moitié des cas de SIDA récents et a des conséquences majeures sur les chances de survie, même si l'accès aux thérapeutiques antirétrovirales est le même [5]. Plus de la moitié des personnes suivies à l'hôpital au deuxième trimestre 2000 (57 %) ont une charge virale contrôlée à moins de 500 copies/ml avec un nombre de lymphocytes T CD4 supérieur à 200/ml et cette proportion des patients pris en charge a priori correctement continue d'augmenter semestre après semestre. À l'inverse, l'échec biologique majeur, défini par une mesure de la charge virale plasmatique supérieure à 30 000 copies/ml, un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/ml au bout de six mois de suivi, continue de diminuer et concerne désormais moins de 5,6 % de la file active hospitalière. Ce sont ainsi 1 600 à 2 300 patients qui étaient en échec biologique majeur au deuxième trimestre 2000 [5]. Le fait que 40 % d'entre eux aient déjà reçu les trois classes de médicaments antirétroviraux actuellement disponibles ne permet pas de réelles alternatives thérapeutiques et rend probable l'hypothèse de portage de virus résistants.

Une enquête menée auprès de 185 services hospitaliers a recensé 978 décès chez des patients VIH/SIDA en 2000. L'analyse préliminaire des données [7] montre que la moitié d'entre eux reste en rapport avec le SIDA et ses complications, notamment l'infection à cytomégalovirus et le lymphome malin non hodgkinien. On observera cependant qu'un décès sur dix est associé à une co-infection par le virus de l'hépatite C et que 15 % des décès surviennent chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (*voir Chapitre 13*).

Les enquêtes « un jour donné » réalisées dans les services hospitaliers fournissent des informations sur les caractéristiques sociales des personnes prises en charge à l'hôpital [8 et Leblanc G., données non publiées]. Au printemps 2000, parmi 3 526 patients vivant avec le VIH estimés être présents un jour donné dans un établissement sanitaire, 3 186 étaient dans des services de soins de courte durée des établissements de santé publics et privés, 72 dans des services d'hospitalisation à domicile et 268 dans des services de moyen séjour. Le mode de prise en charge est lié au stade clinique : l'hospitalisation complète (32 % des courts séjours) concerne des patients au stade SIDA dans deux cas sur trois.

Dans l'enquête similaire menée six mois plus tôt à l'automne 1999, l'hospitalisation complète était également liée aux caractéristiques sociales [8] : des conditions de logement précaires, un emploi peu stable et un niveau d'éducation bas. L'allocation d'adulte handicapé concerne un patient séropositif sur cinq. Les usagers de drogues injectables constituent toujours de ce point de vue un groupe particulièrement fragile en termes d'insertion professionnelle et sociale.

Un nouveau type d'enquête « un jour donné » a été réalisé en juin 2001 dans 180 services hospitaliers tirés au sort afin de mieux comprendre les spécificités de la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et le VHC [1]. On a ainsi estimé que 28 % des patients infectés par le VIH et pris en charge à l'hôpital étaient également porteurs d'une infection par le VHC. Le recours à un hépatologue et le suivi dans un service hospitalier plus important en termes de file active VIH étaient les garants d'une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection par le VHC (*voir Chapitre 12*).

DEPISTAGE ET CHANGEMENTS DE COMPORTEMENT

Selon le bilan annuel d'activité des centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) du VIH en Ile-de-France [1], le nombre de tests réalisés dans ces structures est resté stable en 1998-2000 avec 45 000 à 50 000 tests réalisés chaque année. La proportion de tests VIH positifs n'a cessé d'augmenter au cours de cette période, pour atteindre 9,3 tests positifs pour 1 000 tests réalisés en 2000. Ces nouveaux diagnostics de séropositivité concernent pour moitié des personnes hétérosexuelles d'origine étrangère. Ces résultats doivent être modulés par l'absence d'informations épidémiologiques sur l'ensemble des personnes testées. L'instauration d'un réseau national de CDAG sentinelles serait très utile de ce point de vue mais n'a pas été envisagée.

Concernant les infections sexuellement transmissibles (IST) autres que le VIH, on doit noter pour la première fois en 2000 la résurgence de la syphilis primo-secondaire dans les dispensaires anti-vénériens de Paris, touchant quasi exclusivement les homosexuels masculins [1]. Ces éléments sont en faveur d'un relâchement des comportements de prévention dans certains groupes de population, confirmé par l'enquête gay 2000 qui a concerné 2 026 clients d'établissements gays parisiens [9]. Ainsi, 1 620 d'entre eux ont déclaré avoir eu au moins un partenaire occasionnel au cours des 12 derniers mois et 31 % d'entre eux ont indiqué avoir eu des pénétrations anales non protégées, 39 % pour les hommes de moins de 25 ans.

La dernière enquête KABP (connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/SIDA) menée en France en 2001 par voie téléphonique sur un échantillon représentatif de la population de 18 à 69 ans est marquée par une reprise des risques sexuels [10]. Ainsi, la connaissance des

modes de transmission devient plus floue, tout comme celle des moyens de protection, même si les « bons répondants » représentent encore plus de trois quarts des personnes interrogées. La perception d'un relâchement des comportements de prévention chez les autres a été multipliée par trois depuis 1998 tandis que la perception du risque VIH pour soi-même est variable. Le recours au test de dépistage qui avait diminué de 1994 à 1998 reste stable. Le multipartenariat est de moins en moins fréquemment déclaré par les hommes. Mais l'utilisation du préservatif est en baisse ; son image s'est détériorée en trois ans et sa fréquence d'utilisation dans l'année écoulée est passée de 37 à 29 %. Cette baisse est d'autant plus préoccupante qu'elle concerne les jeunes, les multipartenaires et les célibataires. Ainsi, l'arrivée des multithérapies pourrait avoir fait apparaître moins dangereux le risque de contamination par le VIH. Point plus positif, les attitudes d'exclusion et les risques pour la société sont considérés moins importants que dans les enquêtes antérieures.

En conclusion, l'épidémiologie de l'infection par le VIH en France reste évolutive et se décompose en différentes populations bien distinctes. Il existe toujours autant d'arguments pour maintenir et même accentuer le dispositif de prévention, de dépistage et de prise en charge en adaptant ses conditions de suivi. On peut recommander de poursuivre et renforcer les campagnes d'information du grand public et des groupes spécifiques (adolescents et jeunes adultes, homosexuels masculins) sur les comportements de prévention, l'incitation au dépistage et l'importance d'un suivi et d'une prise en charge précoce des personnes séropositives. Le maintien du dispositif d'observation des connaissances, attitudes et comportements apparaît particulièrement important. Il faut enfin souligner l'importance d'une discussion sur l'abondance de la prévention et la place de la sexualité avec les patients infectés par le VIH. C'est un nouveau rôle pour les équipes soignantes (*voir Chapitre 21*).

Points forts et recommandations
<ul style="list-style-type: none"> • Le dispositif actuel d'information épidémiologique sur l'infection par le VIH en France comporte de multiples sources d'observation. Annoncée dès 2000, sa réorganisation a pris beaucoup de retard. D'après les données disponibles pour la préparation de ce rapport, le constat suivant peut être dressé : <ul style="list-style-type: none"> – la dynamique de l'épidémie dans la population générale persiste et concerne désormais autant la transmission hétérosexuelle qu'homosexuelle masculine ; – les multipartenaires, les célibataires et les jeunes relâchent leurs comportements de prévention comparativement aux données disponibles dans les années antérieures ; – l'impact des stratégies thérapeutiques actuelles sur la diminution de l'incidence des principales infections opportunistes et sur la mortalité se maintient ; – la file active des personnes vivant avec le VIH et prises en charge

médicalement est par voie de conséquence en augmentation ; l'infection par le VIH devient clairement une maladie chronique de longue durée dont la prise en charge est très majoritairement hospitalière et spécialisée ;

– le nombre de personnes dépistées et prises en charge à un stade tardif reste à un niveau anormalement élevé, contrastant avec le succès de la politique actuelle de prise en charge des patients dépistés précocement.

• Si des insuffisances persistent donc dans la politique de dépistage et de prise en charge précoce, le dispositif actuel d'information épidémiologique rencontre aussi plusieurs limites :

– la déclaration obligatoire de l'infection par le VIH n'est toujours pas en place ;

– une évaluation des objectifs, du fonctionnement et de la rétro-information émanant des systèmes d'information hospitaliers est nécessaire pour les adapter au caractère chronique d'une infection touchant un nombre de plus en plus important de patients, dont la prise en charge continue d'évoluer très rapidement ;

– le renforcement de la surveillance des IST à l'échelle nationale est nécessaire car il s'agit d'un bon indicateur du relâchement des comportements de prévention ;

– les enquêtes comportementales doivent être régulièrement répétées afin de suivre l'évolution des caractéristiques des personnes à risque sexuel ;

– la cohérence de l'ensemble du plan d'information VIH/SIDA doit être rapidement renforcée en France afin de mieux répondre aux besoins des décideurs et des experts.

BIBLIOGRAPHIE

1. InVS. SIDA, VIH et MST. État des lieux des données en 2001. Disponible sur le site : http://www.invs.sante.fr/publications/sida_1101/index.html. Accès le 3 avril 2002.
2. InVS. Surveillance du SIDA en France. Situation au 30 septembre 2001. BEH 2001 ; 47 : 207-213.
3. EUROHIV : Rapport du 1^{er} novembre 2001. Note technique. HIV/AIDS. Surveillance in Europe 2001 ; 65 : 55-60.
4. DEUFFIC S., COSTAGLIOLA D. Is the AIDS incubation time changing ? A backcalculation approach. Statistics in Medicine 1999 ; 18 : 1031-1047.

5. COSTAGLIOLA D., LIEVRE L., MARY-KRAUSE M. Caractéristiques de l'infection à VIH en 2001. In : G. Pons, J.M. Tréluyer, S. Blanche et al. Médicaments du SIDA de l'enfant et de l'adulte. Springer Verlag, Paris, 2002 : 1-9.
6. LEBLANC G. Le point sur l'activité hospitalière liée au VIH. Note à l'attention des coordinateurs médicaux et administratifs des CISIH. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, DHOS-E2, Paris, mars 2002. Document non publié.
7. LEWDEN C., HERIPRET L., BONNET F. et al. Causes of death in HIV-infected adults in the era of HAART. The French survey « Mortalité 2000 ». CROI 2002, abstract W753.
8. DE PERETTI C., WCISLO M., NADAL J.M. Les patients soignés pour infection à VIH en 1999 dans les services hospitaliers de court séjour. DREES Études et Résultats 2001 ; 149 : 1-7.
9. ADAM P. Baromètre gay 2001 : résultats du premier sondage auprès des clients des établissements gays parisiens. BEH 2002 ; 18 : 77-79.
10. GREMY I., BELTZER N., VONGMANY N. et al. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/SIDA en France. Observatoire Régional de Santé d'Ile-de-France, Paris, 2001.

4

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Le traitement antirétroviral des patients infectés par le VIH est devenu complexe et il implique la prise en compte de multiples facteurs, différents selon les patients. C'est une histoire au long cours qui commence et chaque situation mérite d'être bien individualisée.

En 2002, l'objectif du traitement antirétroviral doit être de diminuer la mortalité et la morbidité grâce à une prévention et/ou une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Or les traitements antirétroviraux eux-mêmes exposent à une morbidité propre, notamment à moyen et long termes.

À la question « Quand commencer un traitement antirétroviral ? », on ne peut pas apporter de réponse univoque fondée sur les résultats d'un essai thérapeutique contrôlé. On dispose cependant d'arguments issus d'études de cohortes pour dire que la période optimale pour débiter un traitement chez un patient infecté par le VIH se situe lorsque son taux de lymphocytes T CD4 est descendu en dessous de $350/\text{mm}^3$ sans atteindre $200/\text{mm}^3$ ou 15 %.

La décision individualisée (chez un patient donné) de débiter un premier traitement antirétroviral doit mettre en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidité et mortalité induites par l'infection à VIH) et les risques encourus (complications à long terme des traitements). Il convient pour cela de prendre en compte les points suivants :

– l'éradication du VIH ne peut pas être obtenue avec les traitements antirétroviraux actuels. Ceux-ci bloquent la réplication virale sans diminuer de façon importante le pool de cellules infectées latentes à demi-vie longue. Même chez les patients ayant une suppression profonde et durable de la réplication virale (charge virale plasmatique inférieure à 20 copies d'ARN/ml), il persiste une réplication virale résiduelle au niveau de certains compartiments cellulaires [1-4]. Cette réplication résiduelle ne diminuerait cependant pas significativement l'efficacité d'un traitement antirétroviral puissant [5] ;

– l'utilisation au long cours des traitements antirétroviraux induit fréquemment des effets indésirables (en particulier anomalies métaboliques et lipodystrophies) qui diminuent la qualité de vie des patients. Ces effets indésirables peuvent entraîner une adhésion incomplète au traitement, ce qui favorise la sélection de souches virales résistantes et limite considérablement les options thérapeutiques ;

– un traitement antirétroviral puissant bien conduit permet une restauration des fonctions immunitaires même chez des patients présentant une immunodépression profonde au moment du début du traitement antirétroviral. Ainsi, l'analyse rétrospective de plusieurs cohortes a montré que la réponse au traitement, jugée sur la charge virale plasmatique à 32 semaines, n'est pas différente selon que les patients avaient à l'introduction du traitement un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350 ou supérieur à 350/mm³. Dans une étude avec analyse multivariée, la réponse à 32 semaines ne diffère pas selon ces deux niveaux de lymphocytes T CD4 comparativement à un niveau de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ [6]. Dans une autre étude de cohorte, si le taux de survie à 36 mois n'est pas dépendant du taux de lymphocytes T CD4 lorsqu'ils sont supérieurs à 200/mm³ (200-349, 350-499, ou \geq 500), il est par contre significativement meilleur quand le niveau de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³ que lorsqu'il est inférieur à 200/mm³ [7]. Ainsi, il n'est pas souhaitable de débiter le traitement trop tard. Dans la cohorte suisse, chez des patients ayant une médiane de suivi de traitement de 4 ans, le taux de lymphocytes T CD4 est plus souvent supérieur à 500/mm³ lorsque la valeur de départ est supérieure plutôt qu'inférieure à 350/mm³ [8]. L'analyse de plusieurs cohortes européennes étudiant chez plus de 12 000 patients les pratiques thérapeutiques de plusieurs pays sur différentes périodes montre que débiter un traitement lorsque les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 200/mm³ entraîne un moins bon résultat que si le traitement est débuté plus tôt [9] ;

– la valeur pronostique de la charge virale plasmatique à l'instauration d'un traitement tend à s'effacer devant celle des lymphocytes T CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100 000 copies/ml, dans plusieurs des études de cohortes thérapeutiques. Par contre, dans la cohorte précitée, une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml a une valeur pronostique péjorative, indépendamment du niveau de lymphocytes T CD4 [9] ;

– enfin, le choix du moment et des modalités du premier traitement antirétroviral se pose de façon différente selon qu'il se discute chez un patient asymptomatique régulièrement suivi ou chez un patient pris en charge à un stade avancé de sa maladie, particulièrement à l'occasion d'une infection opportuniste.

QUAND DEBUTER UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL ?

Sur l'ensemble des arguments développés ci-dessus, il est apparu nécessaire d'individualiser trois grands types de situations en fonction des modalités de prise en charge et du niveau de lymphocytes T CD4 ($< 200/\text{mm}^3$, $200\text{-}350/\text{mm}^3$, et $> 350/\text{mm}^3$) au moment de la prise de décision de mise en route du traitement (Tableau 4-I).

Tableau 4-I Quand débiter un traitement antirétroviral ?

1.	Lymphocytes T CD4 $< 200/\text{mm}^3$ ou patients symptomatiques Recommandé dans tous les cas
2.	Lymphocytes T CD4 entre 200 et $350/\text{mm}^3$ Possible: le moment optimal n'est pas connu
3.	Lymphocytes T CD4 $> 350/\text{mm}^3$ Non recommandé sauf cas particuliers
<ul style="list-style-type: none">• La valeur de la charge virale plasmatique doit être prise en compte quand elle est supérieure à 100 000 copies/ml si les T CD4 sont entre 200 et $350/\text{mm}^3$.• Une décision ne doit être prise que sur deux examens successifs.• L'évolutivité immunovirologique doit également être prise en compte.	

Chez les patients pris en charge à un stade avancé

Il s'agit des patients ayant des lymphocytes T CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$ ou présentant une infection opportuniste majeure, une autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993, ou des symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC, tels qu'une fièvre prolongée ou une candidose oropharyngée sévère. Il est recommandé de mettre rapidement en route un traitement antirétroviral.

Dans ces situations, il est souvent nécessaire de conduire aussi d'autres traitements potentiellement toxiques (traitements d'infections opportunistes ou chimiothérapie de lymphome). Le moment de l'introduction du traitement antirétroviral doit être individualisé en visant deux objectifs parfois contradictoires : ne pas retarder trop l'instauration du traitement antirétroviral qui conditionne la restauration immunitaire et limiter les risques de toxicité additive des différents traitements. Le prescripteur doit pour cela bien connaître les toxicités potentielles des différents médicaments utilisés, choisir un traitement antirétroviral qui minimise les risques de toxicité additive ou synergique et d'interaction médicamenteuse, et tenir compte des capacités d'observance du patient.

Lorsqu'une infection opportuniste survient chez un patient n'ayant jamais été traité ou ayant depuis longtemps abandonné le traitement antirétroviral, le traitement sera débuté dans les meilleurs délais puisque c'est la remontée des lymphocytes T CD4 qui permettra le contrôle durable de la progression clinique de la maladie et pourra prévenir la survenue de nouvelles manifestations opportunistes dès lors que le nombre de lymphocytes T CD4 sera remonté à plus de 200/mm³.

Cependant, en cas d'infection opportuniste nécessitant un traitement spécifique, il est recommandé de traiter en urgence l'infection opportuniste et d'évaluer après 2 à 3 semaines l'efficacité et la tolérance de celui-ci. Le traitement antirétroviral est alors débuté à distance (3-4 semaines). Ce délai permet au médecin d'informer le patient et de l'aider dans sa prise de conscience de la nécessité impérative d'une adhérence excellente au traitement, seule capable d'enrayer la progression de la maladie SIDA. En cas d'infections opportunistes pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique (cryptosporidiose, LEMP, encéphalite VIH) et où le traitement antirétroviral représente donc la seule chance de contrôler indirectement cette infection par le biais d'une amélioration immunitaire, celui-ci devra être débuté immédiatement (*voir Chapitre 13*).

Chez les patients asymptomatiques et régulièrement suivis, ayant des lymphocytes T CD4 supérieurs ou égaux à 350/mm³ (et/ou supérieurs ou égaux à 20 %)

Il n'y a pas lieu d'entreprendre un traitement antirétroviral car le bénéfice thérapeutique attendu n'est pas suffisant au regard des risques inhérents à la poursuite à long terme d'un tel traitement. La valeur de lymphocytes T CD4 de 350/mm³ a été retenue moins sur la base de données issues d'essais thérapeutiques ou d'analyses de cohortes que pour des raisons pragmatiques : l'introduction d'un traitement antirétroviral en dessous de cette valeur permet d'éviter aux patients de s'approcher trop du seuil à risque de 200/mm³. Chez ces patients non traités, la périodicité des contrôles immunologiques et virologiques est de 2 à 4 mois et doit être individualisée en fonction de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4 et du niveau de la charge virale plasmatique.

Chez les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 inférieurs à 350/mm³

La mise en route du traitement antirétroviral s'impose avant que le taux de lymphocytes T CD4 n'ait atteint 200/mm³. Le choix du moment optimal doit être individualisé pour chaque patient en tenant compte de plusieurs éléments tels que la pente de décroissance des lymphocytes T CD4, le niveau de charge virale plasmatique (en particulier lorsqu'elle est supérieure à 100 000 copies/ml), les

traitements éventuellement associés, la disponibilité du patient à entreprendre le traitement et son adhésion prévisible. Tant que le traitement antirétroviral n'est pas débuté chez ce patient, l'évolution immunovirologique doit être contrôlée au moins tous les 2 mois.

Dans tous les cas, bien avant la date prévisible de début de traitement, il faut aider le patient à comprendre l'intérêt du traitement et lui donner l'ensemble des explications utiles pour optimiser son adhésion. Il convient également de tenir compte dans cette décision des facteurs de risques cardiovasculaires du patient, d'une éventuelle co-infection virale (VHB, VHC) et chez les femmes, des perspectives de grossesse.

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable en 3 à 6 mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments. C'est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient. Elle doit être prise par un médecin averti et bien informé.

Plusieurs types d'associations sont maintenant disponibles, qui permettent d'atteindre cet objectif et ont une efficacité comparable en termes virologique et immunologique, en tout cas à court et moyen termes. Il faut rappeler que, dans les essais thérapeutiques, le pourcentage de succès d'un premier traitement est en général supérieur ou égal à 80 %, pourcentage rarement atteint après l'instauration d'un traitement de deuxième ou troisième ligne. Les échecs d'un premier traitement résultant le plus souvent de défauts d'observance, il faut privilégier en première ligne des traitements puissants dont l'observance soit simple. La nature du premier traitement peut cependant être plus ou moins rapidement modifiée en cas de difficultés de tolérance et/ou d'observance (*voir Chapitre 5*).

Le choix de l'association doit aussi tenir compte des effets indésirables associés aux différentes molécules à court ou à moyen termes. On sait maintenant qu'il y a des différences parfois importantes sur ce point entre les différentes familles d'antiviraux et les différentes combinaisons. À un niveau de puissance antivirale équivalente, les effets indésirables peuvent être différents selon les molécules. C'est le cas en particulier pour les anomalies métaboliques et la toxicité mitochondriale (*voir Chapitre 10*). Cet aspect n'est pas suffisamment pris en compte lors du traitement initial.

Les choix thérapeutiques peuvent se faire parmi plusieurs options (Tableaux 4-II et 4-III).

Tableau 4-II Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

CHOIX PREFERENTIEL						
• Association de 2 IN +1 IP						
AZT + ddl AZT + 3TC D4T + 3TC	}	l'une des 3	+	éfavirenz indinavir + ritonavir lopinavir/ritonavir saquinavir/ritonavir	}	l'un des 4
• Association de 2 IN +1 INN						
AZT +ddl AZT + 3TC D4T + 3TC	}	l'une des 3	+	éfavirenz ⁽¹⁾ névirapine ⁽¹⁾	}	l'un des 2
• Association de 3 IN						
AZT + 3TC			+	abacavir ⁽¹⁾ (ABC)		
ALTERNATIVES						
• Expérience moindre ou absence d'AMM						
2 IN + amprénavir/ritonavir ddl + 3TC + IP ou INN ABC + 3TC + IP ou INN ABC + 3TC + ddl ABC + 3TC + d4T AZT + 3TC + ddl						
• Rapport bénéfice/inconvénients moins bon						
2 IN + indinavir seul d4T + ddl + IP ou INN						

(1) Des risques de toxicité grave sont associés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance.

Tableau 4-III Mentions particulières pour le choix de la trithérapie initiale

Indinavir	Risque de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir
Nelfinavir	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle Diarrhée fréquente Prendre au cours d'un repas
Ritonavir	Intérêt de l'utilisation à petite dose (100 mg x 2) pour augmenter la concentration des autres IP Conservation au réfrigérateur
Saquinavir	Le Saquinavir-HGC (Invirase®) ne doit pas être utilisé en monothérapie d'IP
Lopinavir	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Perturbations lipidiques (triglycérides), parfois importantes et précoces (surveillance et prise en charge spécifique) Coût élevé Tolérance à long terme inconnue
Éfavirenz	Observance facilitée par une administration unique quotidienne Effets indésirables neuropsychiques fréquents Possible toxicité cutanée et hépatique Contre-indiqué chez la femme enceinte
Névirapine	Toxidermie, possiblement grave (syndrome de Lyell), en début de traitement Toxicité hépatique, rare mais possiblement grave, nécessitant une surveillance rapprochée des transaminases en début de traitement Nécessité absolue d'administration à demi-dose (200 mg 1x/j) pendant les 2 premières semaines À éviter chez les patients co-infectés par le VHC
Abacavir	Risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, potentiellement grave, surtout en début de traitement Pas de réintroduction après arrêt pour hypersensibilité (risque de décès)

Association de deux inhibiteurs nucléosidiques (IN) et d'un inhibiteur de protéase (IP)

Chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml et/ou un déficit immunitaire profond ($CD4 < 200/mm^3$), le délai de négativation de la charge virale plasmatique est plus long [10]. Dans cette situation, l'association 2 IN + 1 IP est celle dont l'efficacité est la mieux documentée.

Parmi les inhibiteurs de protéase, il est possible d'utiliser le nelfinavir, l'indinavir (seul ou plus souvent associé avec du ritonavir à faible dose), le saquinavir (toujours en association avec du ritonavir à faible dose) et le lopinavir-ritonavir (Kaletra®). Le ritonavir à petite dose inhibe l'activité enzymatique du CYP3A et du CYP2D6, cytochromes impliqués dans le métabolisme et la clairance des IP, mais aussi d'autres médicaments. L'association du ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour le plus souvent) à certains IP permet d'augmenter de façon

importante l'aire sous la courbe (AUC) de l'IP en augmentant soit la demi-vie d'élimination (amprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (Cmax) de l'IP (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la posologie ou la fréquence des prises. Le recours au ritonavir à faible dose rend souhaitable de contrôler les concentrations plasmatiques de l'IP associé, notamment pour prévenir ou contrôler des effets indésirables en rapport avec un surdosage.

- Le ritonavir ne doit plus être utilisé en monothérapie d'IP en raison de la fréquence des effets indésirables, en particulier digestifs.

- Le nelfinavir et l'indinavir ont une efficacité comparable. Dans une étude de cohorte, l'indinavir semble induire plus souvent des arrêts de traitement pour effets indésirables tandis que le nelfinavir est associé à une probabilité plus élevée d'échec virologique [10]. Actuellement, l'indinavir utilisé avec une petite dose de ritonavir permet des prises biquotidiennes sans contrainte par rapport aux repas (400-800 mg indinavir/100 mg ritonavir deux fois par jour). L'hydratation doit rester par contre abondante, pour limiter le risque de lithiase rénale. L'ajustement de la posologie d'indinavir doit ensuite reposer sur les résultats de dosages plasmatiques.

- Le saquinavir doit être prescrit en association avec le ritonavir, en utilisant plutôt Invirase[®], mieux supporté que Fortovase[®].

- L'amprénavir (Agénérase[®]) seul n'a pas l'AMM pour le traitement de première intention, compte tenu de son efficacité inférieure à celle de l'indinavir. L'amprénavir ou le fosamprénavir associé au ritonavir (200 mg/jour) ont une puissance virologique plus importante que l'amprénavir seul justifiant l'association au ritonavir en seconde intention.

- L'association lopinavir/ritonavir a fait la preuve d'une efficacité qui est supérieure à celle du nelfinavir chez les patients naïfs (Essai M98-863). Cependant, le coût de cet IP est environ deux fois plus élevé, et sa tolérance métabolique à long terme pose problème. Elle pourrait être réservée au traitement de première ligne chez des malades à un stade avancé de la maladie.

- Parmi les combinaisons des 2 IN, la combinaison stavudine-didanosine (d4T-ddI) n'est pas recommandée en première intention car exposant à un risque plus élevé de complications sévères (cytopathie mitochondriale).

Association de deux IN et d'un inhibiteur non nucléosidique (INN)

Plusieurs études ont montré que l'association 2 IN + 1 INN a une efficacité similaire à l'association de 2 IN + 1 IP.

- L'éfavirenz (Sustiva[®]) a une efficacité comparable, y compris chez les patients dont la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml [11]. L'éfavirenz est contre-indiqué durant la grossesse.

- La névirapine (Viramune[®]) a une efficacité virologique comparable à celle de l'éfavirenz [12]. L'efficacité de la névirapine chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml avant le traitement n'a pas été évaluée dans un essai thérapeutique randomisé, mais apparaît dans une méta-analyse récente

comparable à celle observée chez les patients avec une charge virale moins élevée [13].

Au cours des deux premiers mois d'un traitement par la névirapine, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'hépatite médicamenteuse parfois sévère, voire exceptionnellement mortelle [14, 15]. Cette recommandation s'applique également lors d'initiation de traitement par l'éfavirenz [16].

Récemment, l'association ténofovir (Viréad®)-lamivudine-éfavirenz chez les patients naïfs a montré à 48 semaines une activité antivirale et une tolérance équivalente à l'association stavudine-lamivudine-éfavirenz (Essai 903).

Association de trois IN

L'efficacité des associations de 3 IN est documentée de façon plus récente qu'avec les autres associations. C'est principalement le cas de l'association zidovudine + lamivudine + abacavir et, dans une moindre mesure des associations stavudine + didanosine + lamivudine et zidovudine + lamivudine + didanosine [17, 18]. L'efficacité de l'association zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®) a été démontrée pour les patients dont la charge virale plasmatique initiale est inférieure à 100 000 copies/ml [19]. Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement, qui doit être de préférence prescrit sous forme de l'association Combivir® + Ziagen®, pour la surveillance de la tolérance immédiate. L'avantage du Trizivir® est de permettre un traitement en deux prises quotidiennes d'un comprimé.

PREPARATION DU PATIENT

Avant de débiter le traitement antirétroviral, l'information et l'éducation du patient peuvent aider à optimiser son adhésion à la stratégie thérapeutique et les points suivants doivent être discutés :

- le caractère chronique mais potentiellement fatal de l'infection à VIH ;
- les buts du traitement antirétroviral : rôle pronostique des CD4 et de la charge virale ;
- l'importance du premier traitement antirétroviral, qui est associé aux meilleures chances de succès immuno-virologique ;
- la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables ;
- les raisons de la nécessité d'une bonne observance et les conséquences d'une mauvaise observance : résistance aux antirétroviraux, efficacité moindre ou plus aléatoire des schémas thérapeutiques ultérieurs.

Le patient doit comprendre le choix thérapeutique et accepter les contraintes du schéma thérapeutique choisi. Il paraît souhaitable de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire faisant

intervenir les pharmaciens, les infirmières, les travailleurs sociaux, les psychologues, voire l'entourage.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Les décisions de début de traitement doivent être individualisées et s'accompagner d'une information aussi complète que possible du patient. Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antivirale intrinsèque mais également du nombre de prises et du nombre d'unités par prise, par rapport au rythme de vie du patient, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la tolérance quotidienne, et de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.• Chez les patients traités à un stade avancé de la maladie (SIDA, CD4 < 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml), il est recommandé de commencer une trithérapie comportant un IP associé à du ritonavir faible dose, voire de proposer une quadrithérapie initiale.• Chez les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieurs à 200/mm³, les tableaux 4-I et 4-II résument les options possibles pour un traitement de première intention.• Chez les patients se trouvant dans des situations cliniques particulières (co-infection VHC ou VHB, tuberculose, grossesse ou désir de grossesse, existence de facteurs de risques cardiovasculaires), il convient de tenir compte au cas par cas de la situation, à la fois pour le choix du moment d'initiation du traitement et des molécules (<i>voir Chapitres 10, 12, 13 et 17</i>).• Ces recommandations relatives à l'introduction d'un premier traitement antirétroviral en 2002 n'ont pas pour objet de faire reconsidérer systématiquement des options thérapeutiques prises antérieurement sur la base de recommandations précédentes. Il n'y a en particulier pas lieu de modifier un traitement en cours s'il est efficace et bien supporté. Les patients qui sont sous l'association d4T + ddl méritent cependant une vigilance particulière, en raison du risque accru de cytopathies mitochondriales et d'acidose lactique sous cette association.	

BIBLIOGRAPHIE

1. ZHANG L., RAMRATNAM B., TENNER-RACZ K. et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1605-1613.
2. FINZI D., BLANKSON J., SILICIANO J.D. et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999 ; 5 : 512-517.
3. ZHANG L., CHUNG C., HU B.S. et al. Genetic characterization of rebounding HIV-1 after cessation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 839-845.
4. CHUN T.W., DAVEY R.T., OSTROWSKI M. et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000 ; 6 : 757-761.
5. HAVLIR D.V., BASSETT R., LEVITAN D. et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001 ; 286 : 171-179.
6. PHILLIPS A.N., STASZEWSKI S., WEBER R. et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001 ; 286 : 2560-2567.
7. HOGG R.S., YIP B., CHAN K.J. et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating tripledrug therapy. *JAMA* 2001 ; 286 : 2568-2577.
8. KAUFMANN G., PERRIN L., PANTALEO G. et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years : the Swiss HIV Cohort Study. *CROI 2002*, abstract LB8.
9. EGGER M., ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infected drug naive patients starting potent antiretroviral therapy : multicohort analysis of 12040 patients. *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001*, abstract LB 18.
10. LE MOING V., CHENE G., CARRIERI M.P. et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002 ; 16 : 21-29.
11. STASZEWSKI S., MORALES-RAMIREZ J., TASHIMA K.T. et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *Study 006 Team. N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1865-1873.
12. NUNEZ M., RODRIGUEZ-ROSADO R., SORIANO V. et al. The SENC Trial : Spanish Efavirenz vs Nevirapine comparison trial. Preliminary results of a prospective, randomized, controlled, open-label study in HIV+ naive individuals. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000* ; abstract 472 : 277.

13. RAFFI F., RELIQUET V., PODZAMCZER D. et al. Efficacy of nevirapine-based HAART in HIV-1-infected, treatment-naive persons with high and low baseline viral loads. *HIV Clin Trials* 2001 ; 2 : 317-322.
14. From the Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *JAMA* 2001 ; 285 : 402-403.
15. MARTINEZ E., BLANCO J.L., ARNAIZ J.A. et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 1261-1268.
16. SULKOWSKI M.S., THOMAS D.L., MEHTA S.H. et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy : role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002 ; 35 : 182-189.
17. STASZEWSKI S., KEISER P., MONTANER J. et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults : A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 1155-1163.
18. UNGSEDHAPAND C., KROON E.D., SUWANAGOOL S. et al. A randomized, open-label, comparative trial of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus didanosine in antiretroviral-naive HIV-1-infected Thai patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 27 : 116-123.
19. FISCHL M.A., RIBAUDO H., COLLIER A.C. et al. A randomized trial comparing 2 4-drug antiretroviral regimens with a 3-drug regimen in advanced HIV disease. *CROI* 2002, abstract 41.

5

Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral

Les traitements antirétroviraux ont permis d'obtenir une réduction spectaculaire de la morbidité et de la mortalité de l'infection à VIH, la transformant en une infection chronique. Cependant, le prescripteur et le patient ne doivent pas oublier que l'infection à VIH reste potentiellement létale et nécessite un traitement continu au long cours pour obtenir un contrôle virologique et immunologique. Les traitements exposent à de nombreuses difficultés : risque d'émergence de résistance aux molécules antirétrovirales, effets indésirables fréquents et d'intensité variable [1, 2], toxicité au long cours, contraintes horaires, alimentaires ou galéniques des posologies des molécules disponibles, entravant la vie quotidienne.

Ces contraintes et difficultés ont incité le groupe d'experts à re-préciser le moment du début du traitement en tenant compte du rapport bénéfices-risques d'un traitement prescrit trop tôt. Le traitement doit être débuté avant que les lymphocytes T CD4 soient inférieurs à $200/\text{mm}^3$.

Une fois le traitement antirétroviral initié, la prise en charge comporte non seulement l'évaluation de l'efficacité de celui-ci, essentiellement sur des marqueurs biologiques et virologiques, mais également la surveillance clinique des effets indésirables, l'accompagnement de l'observance et son optimisation.

SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT

Consultation initiale

Une *consultation 8 à 15 jours* après l'initiation du traitement permet :

- de s'assurer de la bonne compréhension du schéma thérapeutique par le patient ;
- de renouveler les conseils pour une prise optimale du traitement :
 - prise à jeun, c'est-à-dire à distance de 2 heures au moins d'un repas, de la didanosine (Videx[®]) et de l'indinavir s'il est donné sans ritonavir (ce qui est rarement le cas actuellement),
 - prise de préférence au cours du repas (ou dans les 2 heures qui suivent) des autres inhibiteurs de protéase (tout particulièrement pour le nelfinavir qui doit obligatoirement être pris avec un repas ou une collation), du ténofovir (Viread[®]),
 - prise de l'éfavirenz (Sustiva[®]) de préférence au coucher ;
- de détecter des difficultés d'observance, par exemple liées à une trop grande complexité du schéma thérapeutique ou à des difficultés pour le patient à intégrer ses prises médicamenteuses dans son rythme de vie quotidien ;
- de vérifier la tolérance initiale, la survenue d'effets indésirables précoces pouvant être graves ou être responsables d'une mauvaise observance thérapeutique. Selon le traitement prescrit, on recherchera plus particulièrement :
 - des troubles digestifs (inhibiteur de protéase) pouvant amener à modifier précocement le traitement (substitution de l'inhibiteur de protéase [IP]), à vérifier les concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP et/ou à prescrire des traitements symptomatiques [3],
 - des signes d'hypersensibilité à l'abacavir (Ziagen[®], Trizivir[®]) : fièvre, éruption cutanée, ou surtout fatigabilité inhabituelle, crampes diffuses, troubles digestifs, signes respiratoires. Cette hypersensibilité à l'abacavir survient chez 4% des patients, dans la grande majorité des cas au cours des 6 premières semaines de traitement (médiane 11 jours). En présence de deux symptômes ou plus du syndrome d'hypersensibilité, il faut arrêter immédiatement et définitivement l'abacavir (la réintroduction ultérieure est proscrite, quel que soit le délai) [4],
 - une éruption cutanée sous névirapine (Viramune[®]) ou éfavirenz (Sustiva[®]), qui peut être bénigne (grade 1-2) et ne nécessiter qu'une surveillance clinique, avec toutefois interdiction absolue d'augmenter la posologie de névirapine de 1 à 2 comprimés par jour (habituellement réalisée au 15^e jour de traitement) tant que l'éruption n'a pas régressé. En cas de signes de gravité (éruption intense, urticaire, atteinte muqueuse ou signes généraux), l'arrêt de l'INN est impératif. Aucune mesure prophylactique ni curative (AINS, stéroïdes, anti-histaminiques) n'est recommandée. La fréquence des éruptions cutanées est de 18 % avec la névirapine, avec nécessité d'interruption du traitement dans plus d'un tiers des cas (7 %) et de moins de 10 % avec l'éfavirenz, avec

nécessité d'arrêt dans 20 % des cas. Le risque de forme sévère (Stevens-Johnson, Lyell) est plus important avec la névirapine (incidence de 0,3 à 0,6 %) qu'avec l'éfavirenz (0,14 %) [5-9],

– des troubles neuropsychiques avec l'éfavirenz (Sustiva®), très fréquents (> 50 %) dans les premiers jours mais qui s'amendent ensuite spontanément chez la plupart des patients, parfois seulement partiellement. Il s'agit de troubles du sommeil (cauchemars, rêves étranges), de vertiges (sensation ébrieuse), de troubles de l'humeur, de troubles de concentration, voire parfois ultérieurement de modifications de personnalité. Il importe d'apprécier le retentissement de ces troubles sur le vécu du patient, son travail, son entourage, ce qui est difficile compte tenu de la subjectivité des symptômes [8-9],

– une cytolysse hépatique précoce sous névirapine (Viramune®) : il est recommandé de réaliser un dosage de transaminases avant l'augmentation de posologie de névirapine de 1 à 2 comprimés par jour (habituellement réalisée au 15^e jour de traitement) [10] ;

- de réaliser un premier bilan biologique de surveillance (J15-J30) qui comporte : hémogramme (avec une attention particulière pour la survenue d'une anémie en cas de traitement par zidovudine [Retrovir®, Combivir®, Trizivir®]), transaminases, amylase (si didanosine [Videx®]). On portera une attention particulière aux transaminases en cas de co-infection par le VHC ou le VHB et d'un traitement par IP ou INN [11-13] ;
- de programmer les visites suivantes qui comporteront également une appréciation des paramètres d'efficacité, jugée sur le taux des lymphocytes T CD4 et la charge virale plasmatique.

Cette visite initiale est impérative en cas de traitement par abacavir, éfavirenz ou névirapine, le patient devant être informé des risques de toxicité précoce qui doivent l'amener au moindre doute à reconsulter ou contacter immédiatement son médecin.

Suivi ultérieur

La fréquence des consultations ultérieures est fonction de l'état clinique du patient (visites plus fréquentes si SIDA) et de ses difficultés avec le traitement (effets indésirables, observance). Il est recommandé de programmer une visite 1 mois après l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois la première année, puis en cas d'évolution favorable et de bonne tolérance 3 à 4 fois par an.

- L'efficacité du traitement se juge :
 - *sur le plan clinique* : par la stabilité du poids chez les patients asymptomatiques ; par une reprise de poids, une amélioration ou une disparition des signes cutanés et des troubles trophiques, un arrêt des récurrences de candidose oro-pharyngée chez les patients symptomatiques ;

– *sur le plan biologique* : la charge virale plasmatique doit diminuer d'au moins $1 \log_{10}$ copies/ml (soit une réduction d'un facteur 10) après 1 mois de traitement et devenir « indétectable », en pratique moins de 400 copies/ml entre le 3^e et, au plus tard, le 6^e mois de traitement. Un traitement antirétroviral efficace entraîne également une remontée progressive des lymphocytes T CD4, remontée plus lente chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression a évolué de manière prolongée avant le traitement.

- Les difficultés d'observance doivent être régulièrement recherchées en essayant de déterminer le rôle des différentes composantes : complexité du traitement, effets indésirables, facteurs psycho-sociologiques, etc. Il importe de rappeler que l'observance est un processus fragile et dynamique, et qu'il est nécessaire d'en discuter avec le patient pour déceler un éventuel phénomène de lassitude. L'optimisation de l'observance, par la pratique d'interventions spécifiques, fait partie intégrante du suivi thérapeutique (*voir plus bas*).

- Les effets indésirables doivent être recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique, en laissant le patient exprimer ses plaintes et difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus, en fonction du traitement prescrit [1-2].

– *Sur le plan clinique* :

- suivi du poids : soit surcharge pondérale pouvant s'intégrer dans un syndrome lipodystrophique débutant, soit perte de poids, isolée dans le cas de syndrome lipo-atrophique, ou associée à une fatigabilité, des douleurs diffuses et/ou à des troubles digestifs dans le cadre d'une hyperlactatémie symptomatique [14, 15] ;

- recherche de signes de neuropathie périphérique (troubles sensitifs des membres inférieurs) en cas de traitement par stavudine (Zerit[®]), zalcitabine (Hivid[®]) ou didanosine (Videx[®]) ;

- recherche de troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnements, diarrhée), surtout avec les inhibiteurs de protéase [3]. Si ces troubles persistent malgré les conseils diététiques et les traitements symptomatiques, la substitution de l'IP par un autre antirétroviral est souvent efficace. En cas de signes généraux associés (malaise, amaigrissement) ou d'hépatomégalie, il faut rechercher une hyperlactatémie. Des douleurs abdominales doivent faire évoquer une pancréatite sous didanosine (Videx[®]) ou une hyperlactatémie ;

- recherche de signes témoignant d'une intolérance à l'indinavir (Crixivan[®]) : douleurs abdomino-lombaires unilatérales de lithiase rénale, sécheresse cutanée, lèvres gercées, ongle incarné. La réalisation de dosages plasmatiques (Cmin) peut permettre d'adapter la posologie d'indinavir pour prévenir ou diminuer ces symptômes, particulièrement en cas d'association avec du ritonavir ;

- appréciation du retentissement psychologique des troubles induits par l'éfavirenz (Sustiva[®]) ;

- examen à la recherche de signes objectifs de lipoatrophie et/ ou de lipohypertrophie.
- *Sur le plan biologique :*
 - hémogramme : recherche d'une anémie et/ou d'une neutropénie sous zidovudine, nécessitant parfois la substitution par un autre nucléosidique voire une transfusion ;
 - amylasémie, ou mieux lipasémie, pour détecter une pancréatite sous didanosine (Videx[®]) ;
 - transaminases : le dosage des transaminases est nécessaire lors de tout bilan biologique de surveillance d'un patient traité. Une vigilance particulière est nécessaire en cas de co-infection par le VHB et/ou le VHC, qui augmente le risque de cytolysé hépatique sévère sous IP ou INN [11-13]. Le bilan hépatique doit être bi-mensuel lors des 2 premiers mois d'un traitement par INN, afin de détecter une hépatite cytolytique sévère. Lorsque la cytolysé s'accompagne de signes cliniques (hépatiques ou généraux), l'INN doit être interrompu. La fréquence des cytolyses sévères, identique avec éfavirenz et névirapine, est de 12 %, avec un délai médian de survenue 1,5 à 2 mois après le début du traitement [10] ;
 - cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol, triglycérides et glycémie à jeun doivent être évalués avant le début du traitement, à 3 mois, puis contrôlés régulièrement, en fonction des anomalies décelées et des mesures correctives proposées (*voir Chapitre 10*) ;
 - le dosage du lactate n'est pas recommandé, dans le cadre du suivi biologique de routine, mais uniquement en cas de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques évocateurs d'une toxicité mitochondriale (*voir plus haut et Chapitre 10*). Une vigilance particulière est nécessaire pour les traitements au long cours (> 1 an) par analogues nucléosidiques, stavudine, surtout lorsqu'elle est associée à la didanosine ou à la zidovudine : risque d'acidose lactique avec parfois stéatose hépatique ou toxicité neuromusculaire avec faiblesse musculaire importante et neuropathie périphérique [14-16] ;
 - les dosages plasmatiques d'antirétroviraux (IP, INN) peuvent être utiles pour aider à authentifier un effet indésirable ou toxique et prendre les mesures adaptées (réduction de dose, changement de molécule).

SUIVI VIROLOGIQUE

La mesure de l'ARN-VIH plasmatique permet l'évaluation et le suivi virologique de l'infection à VIH. Les techniques disponibles en France ont fait l'objet de plusieurs contrôles de qualité qui ont montré la stabilité des qualités et des performances techniques de ces trousse. Il convient de rappeler que les techniques les plus utilisées, que ce soit les techniques des firmes Roche

(technique de RT-PCR) ou Bayer (technique du DNA branché), ont subi peu de modifications ces dernières années et les recommandations d'interprétation des résultats restent inchangées. Cependant, quelques points méritent d'être rappelés :

- le suivi virologique d'un patient, effectué par la mesure de l'ARN-VIH plasmatique, doit être réalisé à l'aide de la même technique pour une interprétation optimale des résultats. Il faut rappeler qu'il existe une différence de 0,3 log entre les valeurs obtenues par RT-PCR et celles obtenues par technique de DNA branché pour la majorité des virus VIH-1, les valeurs obtenues par RT-PCR étant en général supérieures à celles obtenues par la technique du DNA branché ;

- pour certaines souches virales, notamment certaines souches VIH-1 de sous-types non B, les valeurs obtenues en RT-PCR peuvent être sous-estimées et c'est la comparaison des résultats des deux techniques qui permet d'identifier un éventuel problème ;

- les infections par VIH-2 ne pouvant être suivies par aucune de ces deux techniques, il est nécessaire de prescrire des tests spécifiques d'ARN-VIH-2, réalisés uniquement dans quelques laboratoires spécialisés ;

- il est rappelé que ces tests doivent être utilisés selon les recommandations des fabricants. Les indications des seuils de détection doivent être respectées. Pour la technique Roche, le contrôle de qualité réalisé en 2001 a permis de démontrer que le seuil de 400 copies/ml était le plus approprié pour l'interprétation des résultats. De même, en cas d'utilisation de la technique ultrasensible, le seuil de 50 copies est celui qui apporte la meilleure fiabilité pour l'interprétation des résultats ;

- concernant la technique de la firme Roche, aucune recommandation ne peut être faite concernant l'utilisation éventuelle de la technique « ultrasensible » permettant de quantifier des valeurs de plus de 50 copies, plutôt que de la technique « standard » dont le seuil est de 400 copies/ml. Le choix sera fait par le biologiste, selon l'organisation du laboratoire, ou bien en réponse à la demande des cliniciens ;

- les « blips », correspondant à des mesures d'ARN-VIH transitoirement détectables, sont parfois observés au cours du suivi de patients avec un contrôle virologique stable ; ils sont en général de faible valeur (inférieurs à 1 000 copies/ml, voire inférieurs à 400 copies/ml) et ne doivent pas être interprétés comme des signes de début d'échappement. Par contre, en cas de valeur supérieure à 1 000 copies/ml, un contrôle rapproché sur un nouvel échantillon est nécessaire pour affirmer l'échappement virologique.

COMMENT AMELIORER L'OBSERVANCE ?

Pour plus d'informations, le lecteur est renvoyé au chapitre 7 et au récent document de synthèse de l'ANRS [17].

Généralités

On peut distinguer :

- l'adhésion, qui est la capacité du patient à adopter une démarche active, à faire sien le traitement et à en devenir partie prenante ;
- l'observance, qui est le strict respect des prescriptions et des consignes de traitement.

La qualité de l'observance est un des facteurs essentiels du succès d'un traitement antirétroviral.

Il n'existe pas de facteurs uniques et stables ou attachés durablement à un sujet, permettant de l'identifier a priori comme observant ou non-observant. Une démarche qui conditionnerait le traitement ou la surveillance de celui-ci à l'observance anticipée, en se basant notamment sur les caractéristiques socio-économiques de la personne, serait inéquitable sur le plan de l'accès aux soins et inadéquate sur le plan de l'efficacité thérapeutique.

L'observance est la résultante de multiples facteurs, tant individuels que collectifs, intriqués de manière complexe, et reflétant des situations de vie diversifiées et évolutives dans le temps.

Ainsi, l'attitude d'un patient vis-à-vis d'un traitement peut varier au cours du temps, le temps intervenant comme facteur d'intégration ou facteur de rejet souvent lié à la perception d'effets indésirables.

Il n'existe pas d'étalon de mesure de l'observance.

En pratique clinique, l'analyse avec le patient des prises effectuées au cours des 4 à 7 derniers jours qui précèdent la consultation peut constituer un bon reflet de l'observance globale.

Observance au long cours du traitement antirétroviral

Il importe d'identifier les déterminants qui peuvent influencer sur l'observance à long terme :

- Facteurs liés au traitement : la complexité du schéma thérapeutique n'est pas *en soi* un facteur-clé. Certes, la recherche d'un traitement simple ou simplifié constitue un élément positif, mais l'intégration du traitement à la vie quotidienne, l'acceptabilité du schéma thérapeutique et les symptômes ressentis sont tout aussi importants.

- Facteurs liés au patient : les patients plus jeunes, en situation de précarité, sans travail ou avec des problèmes de logement semblent avoir plus de difficultés à maintenir une bonne observance au cours du temps. La dépression et l'anxiété,

sources de non-observance, doivent être dépistées et prises en charge de manière spécifique. L'existence d'un tissu relationnel et d'un lien social est essentielle pour l'intégration du traitement. Pour certains patients, il peut être utile de mettre en place une cellule de soutien multidisciplinaire centrée autour de l'observance.

- Facteurs liés à l'équipe médicale : l'observance et son maintien sont en partie liés à la confiance du patient dans l'équipe médicale et à une bonne communication avec cette dernière. Il est important de prendre le temps nécessaire pour fournir les explications, pour que le patient comprenne et accepte les enjeux du traitement, ce qui suppose une action coordonnée et multidisciplinaire.

Peu d'interventions destinées à améliorer l'observance ont fait l'objet d'évaluation. Des évaluations systématiques autour de cette problématique doivent être encouragées et facilitées, car elles seules sont susceptibles de mesurer les progrès obtenus, non seulement en terme d'observance de la part des patients, mais surtout en termes d'efficacité clinique et biologique [18].

Divers outils peuvent être utilisés pour faciliter la mémorisation ou la compréhension des schémas thérapeutiques : fiches récapitulatives, ordonnance-planning informatisée, kits éducatifs, cédéroms. Ce type d'outils doit s'inscrire dans une démarche éducative globale.

La mise en place de consultations multidisciplinaires d'éducation thérapeutique doit être encouragée.

GESTION ET PREVENTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

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

L'information du patient, avant la mise en route d'un traitement, sur la nature, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables est nécessaire, afin de faciliter la prise en charge précoce de ceux-ci s'ils survenaient et d'améliorer l'observance par une meilleure information de la personne concernée.

À cet égard, la prise en compte du patient dans son ensemble est indispensable, certaines co-morbidités ou des traitements associés augmentant le risque et/ou la sévérité de certains effets secondaires :

- pancréatite à la didanosine et alcoolisme ;
- cytolysse hépatique sous IP ou INN en cas de co-infection par le VHB et/ou le VHC ;
- hyperlactatémie et traitement concomitant par interféron-ribavirine pour une co-infection VHC ;

- médicaments néphrotoxiques et indinavir ;
- médicaments neurotoxiques et stavudine ou zalcitabine.

Il est recommandé de changer de traitement chaque fois que l'effet indésirable est considéré comme sévère ou pouvant à terme entraîner une gêne significative pour le patient ou une mauvaise observance. Chaque fois que possible, on privilégiera une substitution simple par un produit de la même classe, par exemple :

- changement d'IN en cas d'anémie sous zidovudine, de neuropathie périphérique liée à la stavudine, ou de toxicité pancréatique sous didanosine ;
- remplacement de la névirapine par l'éfavirenz en cas de toxicité cutanée, en sachant qu'il existe un risque de réaction croisée de l'ordre de 30 à 50 % ;
- remplacement de l'éfavirenz par la névirapine en cas de troubles neuropsychiques persistants ;
- relais de l'indinavir par un autre IP en cas de toxicité rénale ou cutanée ;
- remplacement d'un IP par un autre en cas de troubles digestifs mal tolérés.

Parmi les nouveaux IP, l'atazanavir, disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation, ne semble pas exposer au même risque d'anomalies lipidiques (hypertriglycéridémie) que celles observées avec d'autres IP. Le fosamprenavir peut être administré en 1 ou 2 prises par jour (2 comprimés). Il devrait bénéficier prochainement d'une ATU. Le risque de survenue d'anomalies lipidiques paraît également plus faible mais ceci demande à être confirmé à long terme.

Une hyperlactatémie symptomatique nécessite l'arrêt des inhibiteurs nucléosidiques (en pratique de l'ensemble du traitement antirétroviral), lorsque le taux de lactates est supérieur à 5 mmol/l, et une surveillance rapprochée lorsqu'il est compris entre 2 et 5 mmol/l. Le bénéfice de la L-carnithine et des autres produits aidant la phosphorylation oxydative n'est pas démontré, ni sur le plan curatif ni sur le plan préventif. La reprise d'un traitement antirétroviral dans ce contexte n'est pas toujours facile. Le ténofovir (Viread®) peut être utilisé.

Certains effets indésirables ne nécessitent pas obligatoirement l'arrêt du produit présumé responsable, mais parfois :

- une réduction de posologie, pour les IP renforcés par le ritonavir, en cas de surdosage objectivé cliniquement ou biologiquement, ou au vu d'une mesure de concentration résiduelle plasmatique ;
- un traitement symptomatique, devant des troubles digestifs ou une lithiase rénale sous indinavir ;
- une prise en charge spécifique, devant une lipoatrophie, une lipohypertrophie, un diabète ou une hyperlipidémie (*voir Chapitre 10*).

Il n'est jamais souhaitable d'interrompre 1 ou 2 produits d'une combinaison antirétrovirale multiple, même pendant quelques jours, en raison du risque de se retrouver en situation de traitement antirétroviral sub-optimal, circonstance à haut risque de sélection de souches virales mutées résistantes.

Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer le produit responsable de l'effet toxique, et que l'on souhaite interrompre le traitement en raison de celui-ci ou de

sa gravité, il est recommandé d'interrompre l'ensemble du traitement. Lors de ces interruptions thérapeutiques « de nécessité », si la situation clinique le permet, il est préférable d'interrompre l'INN au moins 5 à 7 jours avant les autres produits, en raison de la longue demi-vie plasmatique des produits de cette classe.

AUTRES MODIFICATIONS DES TRAITEMENTS

Simplification thérapeutique

Avec la disponibilité de près d'une vingtaine d'antirétroviraux, le nombre de combinaisons thérapeutiques ayant une efficacité à peu près équivalente est considérable. La tendance est d'essayer de proposer au patient un schéma thérapeutique simple ou simplifié, adapté à la situation immuno-virologique et aux antécédents thérapeutiques et toxiques.

La simplification du régime thérapeutique est fréquemment demandée par les patients et/ou proposée par les médecins, avec les objectifs suivants :

- diminuer la complexité du traitement pour permettre une meilleure qualité de vie au quotidien ;
- favoriser l'observance thérapeutique afin de réduire les risques d'échec thérapeutique ;
- épargner la classe thérapeutique substituée ;
- maintenir une efficacité immuno-virologique identique à celle du schéma thérapeutique antérieur à la simplification.

Cette simplification thérapeutique consiste à substituer tout ou partie du régime antirétroviral du patient. Plusieurs simplifications thérapeutiques ont ainsi été proposées :

- prise unique quotidienne ;
- traitement compact associant 2 ou 3 molécules dans un seul comprimé ;
- diminution du nombre global de comprimés quotidiens pour certains IP, lorsqu'ils sont associés au ritonavir à faible dose.

Il n'est pas recommandé :

- d'alléger le schéma thérapeutique par un schéma autre que l'un de ceux recommandés en traitement de première ligne ;
- de simplifier le traitement avec une molécule ayant entraîné préalablement une toxicité ou pour laquelle une résistance est documentée dans l'historique thérapeutique. Il convient d'être particulièrement vigilant avec :
 - un antécédent d'hypersensibilité à l'abacavir qui contre-indique définitivement toute réintroduction du produit,
 - un antécédent de monothérapie ou de bithérapie par IN ; l'accumulation de mutations de résistance « archivées » dans les cellules du patient, exposant à un risque d'échappement virologique après la substitution thérapeutique.

Ces réserves prises en compte, la simplification thérapeutique est possible chez les patients traités par IP, lorsque la charge virale est indétectable, de préférence inférieure à 50 copies/ml, depuis plus de 6 mois, en remplaçant l'IP par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine [19-24]. Dans ces conditions, on observe :

- le maintien du succès immuno-virologique, avec un recul de plus de 2 ans ;
- l'amélioration de l'observance et de la qualité de vie.

La simplification thérapeutique doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique (observance, tolérance) que biologique (tolérance, efficacité). En cas de survenue d'un rebond virologique, le retour au traitement antérieur (IP) est efficace, si cette modification est faite précocement et avant que la charge virale ne soit trop élevée (< 10 000 copies/ml).

Prévention des complications

Un autre objectif de la modification thérapeutique est de prévenir ou réduire les complications à long terme, notamment cardiovasculaires, dont le risque est probablement en partie lié à la survenue d'anomalies glucido-lipidiques.

Les études de relais d'IP par la névirapine ou l'abacavir ont montré une amélioration des paramètres lipidiques, mais peu d'amélioration clinique objective des manifestations cliniques de lipodystrophie avec un recul de 2 ans [23-28].

En cas de lipoatrophie, la substitution de l'IN par l'abacavir ou par le ténofovir ou l'arrêt des IN remplacés par un schéma d'INN + IP (essai ANRS 108 « NONUKE »), sont des stratégies en cours d'évaluation (*voir Chapitre 10*) [29, 30].

INTERRUPTION THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS EN SUCCES IMMUNO-VIROLOGIQUE

L'interruption thérapeutique n'est pas recommandée chez les patients ayant un bon contrôle immuno-virologique sous traitement. Des essais cliniques sont en cours (WINDOW, INTERVAC, VACCIL-2, VACCITER) pour évaluer les stratégies arrêt-reprise de traitement, avec ou sans immuno-intervention (par interféron pégylé, interleukine-2 et/ou vaccin).

Toutefois, la question de l'interruption thérapeutique se pose dans la pratique quotidienne : demande du patient, lassitude, inobservance, effets indésirables, réévaluation par le médecin de l'intérêt de maintenir le traitement antirétroviral alors que celui-ci avait été initié sur des critères immuno-virologiques qui ne sont plus ceux aujourd'hui préconisés et où le rapport bénéfice/risque est difficile à évaluer. Cette question de l'interruption thérapeutique se pose surtout chez les patients qui ont une excellente réponse virologique (charge virale indétectable) et immunologique (lymphocytes T CD4 > 400-500/mm³) de manière prolongée et qui

se trouvent confrontés aux difficultés d'accepter un traitement lourd, contraignant (même s'il est simplifié) et potentiellement mal toléré ou toxique.

Dans ces situations, et bien qu'aucune donnée solide ne permette de recommander l'interruption thérapeutique, il est possible de l'envisager au cas par cas, en pesant avec le patient les risques et bénéfices des différentes attitudes – maintien ou interruption du traitement – ce d'autant que, dans l'histoire du patient, le nadir des lymphocytes T CD4 n'était pas très diminué (CD4 toujours supérieurs à 300-350/mm³). Une telle interruption thérapeutique ne se conçoit que si elle paraît envisageable pour une période de plusieurs mois et si le patient est prêt psychologiquement.

Le patient doit au préalable être clairement informé des risques et des contraintes de l'interruption thérapeutique : remontée rapide de la charge virale plasmatique, baisse parfois brutale des CD4, risque de survenue de manifestations de type « primo-infection », risque majoré de contamination du (des) partenaire(s), nécessité de reprise du traitement selon certains critères biologiques (CD4 surtout, voire charge virale) [31-35].

Il importe également d'être vigilant sur les modalités pratiques d'arrêt des antirétroviraux : arrêt de l'INN au moins 5 à 7 jours avant les autres antirétroviraux, en raison de leur longue demi-vie plasmatique.

Le traitement étant interrompu, il est indispensable de suivre le patient de manière rapprochée, avec une mesure des lymphocytes T CD4 (tant en pourcentage qu'en valeur absolue) : surveillance tous les mois ou 2 mois initialement puis à un rythme basé sur l'évolution des CD4.

Une diminution rapide des CD4 (pente de diminution ou niveau de diminution) nécessite la reprise du traitement antirétroviral.

En l'absence d'antécédents de résistance ou de toxicité au traitement pré-interruption, le traitement antirétroviral sera soit le même que celui avant l'interruption, soit un nouveau traitement, selon les produits disponibles au moment de la reprise.

PATIENTS SOUS BITHERAPIE

Les patients sous bithérapie (en général 2 IN) représentent environ 11 % des patients traités dans la base de données DMI-2. La bithérapie n'est pas recommandée comme traitement de première intention par le groupe d'experts. Néanmoins, certains patients mis d'emblée à une bithérapie dans les années 1995-1996 restent stables au plan immuno-virologique, souvent avec une charge virale plasmatique détectable faible, et avec une fréquence moindre de survenue de complications.

Doit-on modifier leur traitement ? La réponse est difficile en l'absence de données validées.

• Chez les patients très stables ayant des CD4 supérieurs à 350/mm³ et une charge virale plasmatique inférieure à 10 000 copies/ml, il est légitime de poursuivre cette bithérapie.

• Chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 350/mm³ et/ou une charge virale supérieure à 10 000 copies, il est préférable de changer le traitement antirétroviral. Le type de changement, intensification ou remplacement par une trithérapie, doit tenir compte des différents paramètres suivants : évolution de la charge virale, niveau des CD4, génotype.

Le problème est différent avec les nouvelles bithérapies comportant 1 IP + 1 INN qui ont une activité antivirale proche des trithérapies classiques, mais dont on connaît mal l'efficacité à moyen et à long terme.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Après une première thérapie avec IP avec succès immuno-virologique, il est possible de maintenir cette efficacité immuno-virologique en substituant l'IP par un INN ou l'abacavir, dans un souci d'épargne thérapeutique, de gestion d'effets indésirables ou de simplification du schéma thérapeutique. Cette substitution ne doit pas être systématique mais envisagée au cas par cas.• La surveillance clinique et biologique des effets indésirables permet de substituer la (les) molécule(s) responsable(s) en maintenant l'efficacité thérapeutique.• Il n'est pas recommandé d'arrêter un traitement antirétroviral dans les situations de succès immuno-virologique. Cela peut néanmoins se discuter lorsque les lymphocytes CD4 sont stables à plus de 500/mm³ et n'ont pas été inférieurs 300/mm³, notamment dans les situations où le traitement anti rétroviral devient trop contraignant ou est associé à des effets indésirables gênants.	

BIBLIOGRAPHIE

1. CARR A., COOPER D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000 ; 356 : 1423-1430.
2. FELLAY J., BOUBAKER K., LEDERGERBER B. et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment : Swiss HIV cohort study. Lancet 2000 ; 358 : 1322-1327.
3. SHERMAN D.S., FISH D.N. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 908-914.

4. HETHERINGTON S., STEEL H., NADERER O. et al. Hypersensitivity reactions during therapy with abacavir : analysis of 636 cases for clinical presentation and risk factors. CROI 2000, abstract 60.
5. POLLARD R.B., ROBINSON, DRANSFIELD K. Safety profile of nevirapine, a nonucleoside reverse transcriptase inhibitor, for the treatment of human immunodeficiency virus infection. Clin Ther 1998 ; 20 : 1071-1092.
6. WIT F.W.N.M., WOOD R., HORBAN A. et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001 ; 15 : 2423-2429.
7. BARNER A., MYERS M. Nevirapine and rashes. Lancet 1998 ; 351 : 1133.
8. ADKINS J.C., NOBLE S. Efavirenz. Drugs 1998 ; 56 : 1055-1064.
9. Sustiva® (Éfavirenz). Dictionnaire VIDAL.
10. MARTINEZ E., BLANCO J.L., ARNAIZ J.A. et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001 ; 15 : 1261-1268.
11. SAVES M., RAFFI F., CLEVENBERGH P. et al. Hepatitis B or Hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 3451-3455.
12. SULKOWSKI M.S., THOMAS D.L., CHAISSON R.E. et al. 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.
13. DEN BRINKER M., WIT F.W.N.M., WERTHEIM-VAN DILLEN P.M.E. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000 ; 14 : 2895-2902.
14. GERARD Y., MAULIN L., YAZDANPANAHI Y. et al. Symptomatic hyperlactatemia : an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000 ; 14 : 2723-2730.
15. LONERGAN J.T., HAVLIR D., BARBER E. et al. Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-infected adults on NRTIs. CROI 2002, abstract 35.
16. MARCUS K., TRUFFA M., BOXWELL D. et al. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals : cases from the FDA's adverse events reporting system (AERS). CROI 2002, abstract LB14.
17. L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA. Mesure, déterminants, évolution. ANRS, coll. « Sciences sociales et SIDA », 2001.
18. PRADIER C., BENTZ L., SPIRE B. et al. Counseling interventions can improve adherence to highly active antiretroviral therapy : results of a french prospective controlled trial. CROI 2002, abstract 541.
19. RAFFI F., BONNET B., FERRE V. et al. Substitution of a nonucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 1274-1278.

20. BARREIRO P., SORIANO V., BLANCO F. et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 807-812.
21. RACHLIS A., BECKER S., GILL J. et al. Successful substitution of protease inhibitor with efavirenz in patients with undetectable viral loads. A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. CROI 2001, abstract 812.
22. REY D., SCHMITT M.P., PARTISANI M. et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART : a median follow-up of 64 weeks. *J AIDS* 2001 ; 27 : 459-462.
23. NEGREDO E., CRUZ L., PAREDES R. et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 504-510.
24. CLUMECK N., GOEBEL F., ROZENBAUM W. et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001 ; 15 : 1517-1526.
25. MARTINEZ E., GARCIA-VIEJO M.A., BLANCO J.L. et al. Impact of switching from human immunodeficiency type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1266-1273.
26. VAN DER VALK M., KASTELEIN J.J.P., MURPHY R.L. et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001 ; 15 : 2407-2414.
27. RUIZ L., NEGREDO E., DOMINGO P. et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy : 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 27 : 229-236.
28. CARR A., HUDSON J., CHUAH J. et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy : a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001 ; 15 : 1811-1822.
29. CARR A., SMITH D., WORKMAN C. et al. Switching stavudine or zidovudine to abacavir for HIV lipodystrophy : a randomised, controlled, open-label, multicentre, 24-week study. CROI 2002, abstract 32.
30. JOHN M., JAMES I., MCKINNON E. et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine and/or a protease inhibitor to zidovudine/lamivudine/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy : 48-week data. CROI 2002, abstract 700.
31. BONHOEFFER S., REMBISZEWSKI M., ORTIZ G.M. et al. Risk and benefits of structured antiretroviral therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000 ; 14 : 2313-2322.

32. HATANO H., VOGEL S., YODER C. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000 ; 14 : 1357-1363.
33. KILBY M., GOEFFERT P.A., MILLER A.P. et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy in a patient with chronic HIV infection : a case report. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 435-438.
34. PARISH M.A., TARWATER P., RAINES C. et al. Treatment discontinuation in patients with marginal indications for HAART. ICAAC 2001, abstract I-673.
35. MARTINEZ-PICADO J., MORALES-LOPETEGI, WRIN T. et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002 ; 16 : 895-899.

6

Échec des traitements

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, selon qu'il s'agit d'un échec clinique dans le cadre d'une infection évolutive, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec virologique résultant d'une replication virale persistante sous traitement.

Les principales données dont on dispose concernent l'échec virologique. À partir d'études effectuées dans la base de données hospitalières DMI-2 et d'études de cohortes, le pourcentage de patients traités ayant une charge virale détectable supérieure à 200-500 copies/ml, indépendamment du taux de lymphocytes T CD4, est d'environ 50 % [1]. Parmi ceux-ci, 4,8 % présentaient un échec biologique majeur, défini par une charge virale supérieure à 30 000 copies/ml et un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, soit entre 1 600 et 2 300 patients au cours du deuxième trimestre 2000. Le pourcentage de patients en échec biologique majeur augmente pour les sujets exposés à plus de 6 molécules antirétrovirales différentes au cours de leur suivi, comparativement à ceux qui en ont reçu 6 ou moins (2,8 % pour les sujets ayant reçu moins de 6 molécules différentes versus 33,8 % pour ceux en ayant reçu 12 ou plus).

ETAT DES LIEUX

Échec clinique

Il se caractérise par la survenue de manifestations cliniques, témoin de la progression de la maladie (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs). Habituellement, ce stade d'échec clinique s'accompagne d'un échec biologique avec des lymphocytes T CD4 effondrés et une charge virale élevée.

Échec immunologique

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Ceci se voit plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes T CD4 bas. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indétectable) ou d'un échec virologique [2]. C'est dans cette situation où les lymphocytes T CD4 restent inférieurs à 200 cellules/mm³ que l'interleukine-2 peut apporter un bénéfice immunologique et qu'elle dispose d'une ATU en France. Cette situation est discutée dans le chapitre 11.

Échec virologique

Il constitue la situation la plus fréquente. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. Même si l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable reste l'objectif de tout traitement antirétroviral, en pratique, l'échec virologique ne peut être défini par une charge virale immédiatement supérieure au seuil de détection, contrairement à ce qui est présenté dans les essais cliniques. De plus, lorsque la charge virale est inférieure à 1 000 copies/ml, il faut discuter de la spécificité de la technique. En pratique, on peut admettre que toute valeur de charge virale supérieure à 5000 copies/ml constitue un critère d'échec virologique certain. Un autre élément pour juger de l'échec virologique est la dynamique de la charge virale sous traitement : l'augmentation de celle-ci à 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic.

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition suboptimale de la réplication virale, conséquence d'une puissance insuffisante du traitement. Celle-ci peut être due :

- à une concentration plasmatique ou intracellulaire insuffisante de(s) molécule(s) antirétrovirale(s), résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interactions médicamenteuses ;
- au développement de mutations de résistance vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules antirétrovirales.

En fait, les mécanismes qui conduisent à l'échec virologique sont le plus souvent évolutifs dans le temps. Chez les patients débutant un premier traitement antirétroviral, la persistance d'une charge virale détectable au-delà de 3 à 6 mois ou le rebond de celle-ci après une période d'indétectabilité, ne sont pratiquement jamais liés à une résistance primaire du virus mais résultent d'une concentration inefficace des drogues. Ceci est fortement suggéré par les études de résistance faites à ce stade.

À l'opposé, chez les patients multitraités pour lesquels la succession de traitements n'a pas été efficace ou seulement très partiellement, les mutations de résistance du virus aux molécules antirétrovirales accumulées au cours du temps jouent un rôle prépondérant dans l'échec thérapeutique.

Ainsi, dans l'échec d'un premier traitement, la cause initiale d'un échappement thérapeutique est davantage d'ordre pharmacologique ; secondairement, la poursuite d'une réplication virale active sous traitement conduit à la sélection de virus mutés résistants aux antirétroviraux, d'autant plus importante que la réplication virale est intense et prolongée. Ce délai de sélection de virus résistants varie selon les familles de molécules, il est plus rapide avec les INN et le 3TC.

ANALYSE DE LA SITUATION D'ECHEC VIROLOGIQUE

Cette étape analytique est déterminante pour le choix de la thérapeutique ultérieure.

Plusieurs éléments importants sont à considérer.

Type d'échec virologique

On peut distinguer plusieurs situations :

– *la réduction non-optimale de la charge virale*, c'est-à-dire une charge virale significativement abaissée par rapport à la charge virale initiale sans pour autant atteindre l'indétectabilité (inhibition suboptimale) ;

– *l'échappement virologique* (rebond virologique), qui définit la situation d'un patient pour lequel la charge virale préalablement indétectable redevient détectable ;

– *l'absence de réponse*, définie par une diminution de la charge virale inférieure à $0,5 \log_{10}$ copies/ml.

Dans tous les cas, deux mesures de la charge virale, réalisées dans un intervalle maximal d'un mois, sont nécessaires pour parler d'échec virologique.

Moment de l'échec virologique

Le moment de l'échec virologique dans l'histoire thérapeutique d'un patient est un élément fondamental : échec d'un premier traitement, échec d'un traitement de seconde ou de troisième intention, multi-échecs. En effet, plus un patient aura eu

de séquences thérapeutiques successives, plus le risque d'avoir accumulé des mutations de résistance est grand.

Niveau de l'échec virologique

Deux éléments sont à considérer :

– *l'intensité de l'échec virologique*, c'est-à-dire la valeur absolue de la charge virale plasmatique, marqueur de l'intensité de la réplication virale ;

– *la durée de l'échec virologique*. Plus longtemps le virus se réplique en présence de molécules antirétrovirales, plus grand sera le risque de voir s'accumuler des mutations de résistance.

Le contrôle de la réplication virale nécessitera un traitement d'autant plus puissant, à niveau de résistance comparable, que la charge virale plasmatique est élevée.

Évaluer l'adhésion et l'observance du patient au traitement

La complexité persistante de certains traitements, même s'il existe maintenant des traitements simplifiés, la difficulté pour certains patients de se projeter dans une thérapeutique de longue durée, l'existence de manifestations d'intolérance au long cours, parfois même non rapportées au médecin, constituent des raisons de médiocre observance à un traitement antirétroviral.

Le rôle du médecin en consultation est de savoir dépister ces difficultés, avant que ne soit durablement installée une réplication virale détectable, conduisant à la résistance.

Préciser l'antériorité thérapeutique

Retracer l'histoire thérapeutique d'un patient est un élément essentiel, qui doit préciser pour chaque molécule reçue, pour chaque type d'association, leur durée d'administration, leur efficacité immuno-virologique, et leur tolérance clinique et biologique. Il convient en effet de ne pas risquer de réintroduire une molécule ayant entraîné même plusieurs années auparavant et éventuellement dans un autre établissement une intolérance majeure. Inversement, il ne faudra pas forcément éliminer une molécule dont la tolérance peut être améliorée ultérieurement par une galénique ou une présentation nouvelles.

Évaluer la résistance du virus

Les tests génotypiques permettent de faire le bilan des résistances acquises (*voir Chapitre 8*). Ils aident le prescripteur soit à conserver des molécules encore actives, soit à éliminer des molécules pour lesquelles une résistance bien

caractérisée existe, soit à réutiliser des molécules déjà prescrites si les mutations de résistance ne sont plus détectées.

Cependant, il faut garder en tête que l'arrêt de certaines molécules peut avoir entraîné la disparition apparente de mutations spécifiques, qui ne sont plus détectables au niveau des isolats viraux plasmatiques testés, alors que ces mutations persistent dans l'ADN proviral. Dans ce cas, cette réversion de sensibilité ne sera assez souvent que transitoire.

Cela signifie que l'interprétation des tests de résistance ne peut se faire qu'en considérant l'ensemble de l'histoire virologique et thérapeutique du patient.

Évaluer les concentrations plasmatiques des ARV

La mesure des concentrations résiduelles des IP ou des INN permet d'objectiver des concentrations insuffisantes pouvant résulter d'un défaut d'observance ou d'interactions médicamenteuses.

Le diagnostic d'un échec thérapeutique doit être précoce pour éviter l'installation d'une résistance du virus.

CONDUITE A TENIR DANS LES DIFFERENTES SITUATIONS D'ECHEC VIROLOGIQUE

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de l'inobservance du traitement et doit conduire à rediscuter avec le patient de sa compréhension et de ses motivations. Dans cette situation, pour ne pas obérer l'avenir thérapeutique, il peut être proposé de suspendre le traitement et de reprendre la préparation du patient à celui-ci.

En cas d'inhibition suboptimale à trois mois (charge virale détectable < 5000 copies/ml), il convient de vérifier l'observance et de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant de dosages plasmatiques. Si les dosages montrent des concentrations insuffisantes, il faut renforcer l'observance ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule). Dans le cas inverse, une intensification thérapeutique peut être proposée.

En cas de rebond après une période d'indétectabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

- *Le contexte est habituellement celui :*
 - d'une charge virale généralement inférieure à 30 000 copies/ml ;
 - d'une antériorité thérapeutique faible (inférieure à 3 lignes thérapeutiques dans au plus 2 classes) ;
 - d'une résistance limitée à quelques molécules, laissant la possibilité d'utiliser au moins deux molécules de classes différentes ;
 - d'une observance souvent médiocre.
- *Les priorités sont de :*
 - renforcer l'observance ;
 - réexpliquer les conséquences de la persistance d'une réplication virale élevée sur le développement de la résistance ;
 - dépister des interactions médicamenteuses néfastes à la pharmacodynamie des antirétroviraux.
- *Les interventions suivantes peuvent être proposées :*

En cas de charge virale basse (< 5 000 copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

 - pas de changement si la charge virale est stable et très réduite (> 2 log) par rapport à la valeur initiale préthérapeutique et si le statut immunitaire est satisfaisant avec des lymphocytes T CD4 supérieurs à 300/mm³. En revanche, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique ;
 - en cas de changement thérapeutique, le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance. On peut envisager de :
 - changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN ou inversement),
 - intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante, ou de rebond récent en particulier si la charge virale est peu élevée,
 - changer de molécule dans la même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives sur la base de tests génotypiques,
 - utiliser un IP renforcé par le ritonavir à faible dose.

En cas de charge virale élevée (> 5 000 copies/ml), il faut changer le traitement.

Échec modéré

- *Le contexte est habituellement celui :*
 - d'une charge virale habituellement inférieure à 50 000 copies/ml ;
 - d'un taux de lymphocytes T CD4 supérieur ou égal à 200/mm³ ;
 - d'une antériorité thérapeutique supérieure ou égale à 3 lignes de traitements ;
 - avec des molécules actives dans 2 classes thérapeutiques sur le génotype.
- *Les priorités sont de :*

– obtenir l'indéteçtabilité de la charge virale pour ne pas majorer le risque d'accumuler des mutations de résistance. En effet, ce stade constitue un des derniers moments où l'on peut vraisemblablement encore obtenir, avec un régime relativement standard, l'indéteçtabilité de la charge virale, seul rempart contre le risque ultérieur de multi-écheç thérapeutique ;

– renforcer l'observance au traitement en réexpliquant l'impérieuse nécessité d'une réponse efficace, avec vérification rapide de l'efficacité de la nouvelle thérapeutique sur la charge virale (dans un délai de 15 à 30 jours).

• *Les interventions suivantes peuvent être proposées :*

Le changement de traitement s'impose.

Le type et le nombre de mutations de résistances seront un élément clé pour déterminer :

– l'IN à utiliser : la stavudine se révèle peu efficace en présence de la mutation 215 Y/F, alors que l'abacavir garde une activité antirétrovirale possible jusqu'à 4 ou 5 mutations associées aux IN. La didanosine se révèle moins efficace en présence d'au moins 3 TAMs (dont la 215 Y/F). Le ténofovir a une activité antirétrovirale chez des patients prétraités par IN en l'absence de mutation 41 ou 210 ;

– l'utilisation d'INN en présence de mutations induites par cette famille n'est pas recommandée, compte tenu d'une part des résistances croisées et d'autre part du haut niveau de résistance induite par ces mutations ;

– le choix de l'IP. C'est essentiellement l'utilisation des IP qui peut permettre dans ce cadre d'obtenir une réduction importante de la charge virale. L'utilisation d'un IP avec une dose faible (100 ou 200 mg) de ritonavir permet d'augmenter sa concentration résiduelle : l'association de ritonavir/amprénavir (100/600 mg x 2/j) garde une efficacité virologique jusqu'à 5 mutations liées aux IP ; le lopinavir/ritonavir (Kaletra®) est actif jusqu'à 5 mutations (une résistance est possible en présence de 6 à 7 mutations et certaine à partir de 8 mutations).

Dans tous les cas, la puissance de la thérapeutique choisie ne doit pas être surestimée ; la présence de mutations de résistance diminue l'activité de toutes les molécules de la famille concernée par cette résistance.

Écheç majeur/multi-écheç thérapeutique

• *Le contexte est habituellement celui :*

– d'un contexte immunologique variable : immunodépression sévère avec lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm³ ou modérée avec CD4 supérieurs à 200/mm³ ;

– d'une charge virale élevée supérieure à 50 000 copies/ml ;

– d'une antériorité thérapeutique importante (> 5 lignes thérapeutiques ; utilisation de toutes les classes thérapeutiques) ;

– d'une multirésistance virale : comportant 6 mutations ou plus associées aux IN, 1 mutation ou plus liée aux INN et 3 mutations majeures ou plus liées aux IP.

• *Les priorités sont de :*

- maintenir un niveau de lymphocytes T CD4 supérieur ou égal à $200/\text{mm}^3$ ou au moins supérieur ou égal à $100/\text{mm}^3$;
- réduire d'au moins $1 \log_{10}$ la charge virale ;
- prévenir la survenue d'infections opportunistes et empêcher la progression clinique de la maladie VIH.

• *Les interventions possibles peuvent se discuter.*

Dans cette situation de multi-échec thérapeutique, assortie d'une multirésistance virologique, il n'existe ni solution simple, ni assurance d'un résultat virologique significatif. Cette situation qui concerne 3-4 % des patients fait l'objet en définitive d'une recherche clinique relativement limitée et les firmes pharmaceutiques développant des molécules potentiellement actives sur des virus résistants préfèrent habituellement cibler pour le développement de leur produit une population de patients virologiquement et/ou cliniquement moins graves.

C'est donc le rôle des pouvoirs publics, en particulier de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, de la Direction Générale de la Santé, d'inciter les firmes pharmaceutiques à prévoir dans leur développement clinique des essais qui s'adressent *aussi* à des patients nécessitant plus que bien d'autres peut-être, des molécules réellement innovantes.

Cette situation de multi-échec est habituellement la résultante d'une succession d'échecs thérapeutiques. Elle est grave au plan virologique du fait de l'importance de la résistance virale qui s'est accumulée au fil du temps et qui limite considérablement les possibilités thérapeutiques. Ses conséquences cliniques sont évidemment différentes en fonction du niveau de lymphocytes T CD4 :

- si les lymphocytes T CD4 sont supérieurs à $200/\text{mm}^3$, l'urgence clinique n'est pas immédiate. Il faut apprécier la dynamique des lymphocytes T CD4, les mesurer très régulièrement en particulier pour ne pas manquer le stade d'introduction ou de réintroduction des prophylaxies primaire ou secondaire que la situation clinique du patient pourrait requérir ;
- si les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à $100/\text{mm}^3$, il existe une relative urgence à contrôler la réplication virale. Le risque d'infections opportunistes doit conduire, comme par le passé dans ces situations d'immunodépression sévère, au dépistage d'infections à CMV, à mycobactéries, et à l'instauration des traitements préemptifs et/ou de prophylaxies adaptées.

L'introduction dans la thérapeutique de familles ou de molécules nouvelles est, en théorie, l'idéal mais est cependant rarement possible. Il est important de ne pas compromettre la thérapeutique en utilisant à mauvais escient une molécule nouvelle, en l'utilisant par exemple en situation de quasi monothérapie, sans modification des molécules associées ou en introduisant des molécules vis-à-vis desquelles le virus serait résistant, c'est-à-dire sans force de frappe virologique suffisante pour entraîner une réduction significative de la charge virale.

Bien qu'il soit difficile d'établir des recommandations dans cette situation d'échec virologique très sévère, on peut cependant considérer certains éléments :

- l'association de plus de 5 molécules (« mégathérapies ») a montré que, chez des patients ayant des charges virales élevées (> 100 000 copies/ml) et des profils de multirésistance virale, ces mégathérapies pouvaient entraîner une réduction significative de la charge virale [6] ;
- c'est à ce stade qu'on peut bénéficier d'une suspension du traitement afin de laisser réapparaître des souches moins résistantes, et ainsi espérer une efficacité virologique plus grande du traitement [7]. Cependant, le devenir de ces mutations à la reprise ultérieure du traitement n'a pas été formellement établi. Les conséquences immunologiques (baisse des lymphocytes T CD4) ne sont pas négligeables et nécessitent une vigilance du clinicien [8].

C'est pour évaluer ce concept d'interruption thérapeutique à visée virologique suivie d'une multithérapie qu'a été conçu l'essai GIGHAART (ANRS 097). Cette étude, qui a inclus 68 patients en échec thérapeutique très sévère (lymphocytes T CD4 médians : 28/mm³; charge virale médiane : 20 000 copies/ml), montre après 12 semaines de traitement un bénéfice significatif d'une interruption thérapeutique de 8 semaines précédant une multithérapie (réduction de la charge virale de 1,9 log₁₀ comparée à une réduction de 0,37 log dans le groupe recevant le traitement immédiatement, c'est-à-dire sans interruption [p = 0,008]) [9]. Le pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 1 log de la charge virale est respectivement de 26 % dans le groupe « sans interruption » versus 62 % dans le groupe « avec interruption ». Chez les patients extrêmement immunodéprimés, la perte de CD4 liée à l'interruption était faible (de l'ordre de 10 CD4/ mm³) et l'augmentation de la charge virale de 0,16 log. Les données à 24 semaines de traitement sont en cours d'évaluation.

Cette étude démontre pour la première fois, dans un essai contrôlé, le bénéfice d'une interruption relativement brève suivie d'une multithérapie de sauvetage, chez des patients en multi-échec thérapeutique et sans option thérapeutique simple.

CONCLUSION

L'échec thérapeutique n'est pas une situation inéluctable. C'est un processus progressif qui doit être prévenu à chaque étape de la thérapeutique, en particulier aux phases initiales où des solutions sont toujours possibles.

Une implication majeure des thérapeutes, qui doivent connaître les différents mécanismes d'échappement, et des patients qui doivent toujours avoir à l'esprit les objectifs du traitement et l'importance de leur observance à celui-ci, sont les meilleurs garants de la prévention de ces situations d'échec.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • La prévention de l'échec thérapeutique doit être une préoccupation constante du thérapeute. • L'échec virologique précoce est souvent lié à une insuffisance thérapeutique d'ordre pharmacologique (mauvaise observance du traitement, interactions médicamenteuses). • La mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux et les tests génotypiques de résistance sont les outils nécessaires à la réflexion multidisciplinaire entre cliniciens, virologues et pharmacologues pour mettre en œuvre les traitements qui doivent aboutir au contrôle de la situation d'échec virologique. • La complexité des situations d'échec requiert la constitution d'un groupe transversal cliniciens-virologues-pharmacologues au sein des CISIH pour donner un conseil thérapeutique au référent VIH, adapté à la situation de chaque patient en situation d'échec de traitement antirétroviral. • L'erreur la plus fréquente est de surestimer le pouvoir antirétroviral d'un médicament diminué dans un contexte de résistance et ce comme seul agent potentiellement encore actif en monothérapie. • Les nouvelles molécules en développement clinique doivent concerner les personnes en situation d'échec et de multi-échec. 	

NOUVELLES MOLECULES ANTIRETROVIRALES

Certaines molécules sont disponibles dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (Tableau 6-I), d'autres sont en développement clinique (Tableau 6-II).

Tableau 6-I Molécules antirétrovirales en ATU en France en juin 2002

ATU nominative	ATU de cohorte
<ul style="list-style-type: none"> - Rescriptor® (delavirdine) - Hivid® (zalcitabine) : solution buvable pour les enfants - Zrivada® (atazanavir). Cette nouvelle anti protéase des laboratoires BMS en une prise par jour (2 gélules de 200 mg) entraînerait moins de dyslipidémie que Viracept et Norvir 	<ul style="list-style-type: none"> - Macrolin® (IL-2). Voir Chapitre 11 - Adéfovir 10 mg. Voir Chapitre 12

Tableau 6-II Molécules antirétrovirales en développement clinique en 2002

IN	Le <i>Coviracil</i> ® (emtricitabine, FTC) est en cours d'évaluation pour l'enregistrement. Le <i>DAPD</i> (analogue nucléosidique de la guanine) a confirmé une bonne activité antivirale dans les études de phase I, sur 15 jours, avec in vitro une activité anti virale maintenue sur des souches résistantes aux dérivés thymidiniques (AZT, d4T) et au 3TC. Il fait l'objet d'essais de phase II/III
INN	Le <i>TMC-125</i> , en phase II, aurait l'intérêt d'être actif, au moins in vitro, sur les souches virales résistantes aux molécules de la même classe actuellement disponibles
IP	Le <i>tipranavir</i> est en phase II/III de développement. Son association avec le rito navir est indispensable pour améliorer la pharmacocinétique de ce médicament. Il serait également actif in vitro sur les souches résistantes à d'autres IP. Les effets secondaires seraient principalement digestifs Le <i>TMC-114</i> est en phase I/II de développement. Son association avec le ritonavir est à l'étude pour améliorer la pharmacocinétique de ce médicament. Il serait également actif in vitro sur les souches résistantes à d'autres IP
Autres	<p>Inhibiteurs de la fusion virale</p> <p>Le <i>T-20</i> (pentafuside) est en phase III de développement. Les essais de phase III chez les personnes en échec thérapeutique viennent de se terminer. La dose sélectionnée est de 90mg deux fois par jour en injection sous-cutanée. Les résultats préliminaires à 24 semaines sont encourageants (Essais 301-302). Une ATU est prévue fin 2002</p> <p>Le <i>T-1249</i> est un inhibiteur de fusion un peu différent du T-20, il garde une bonne efficacité sur les virus résistants au T-20. Les études de phase III vont débiter.</p> <p>Inhibiteurs des co-récepteurs du VIH</p> <p>Le <i>SCH-C</i> est en phase I/II de développement. Cet inhibiteur de CCR5 est administré per os et a démontré une efficacité antivirale chez l'homme</p>

BIBLIOGRAPHIE

1. LEDERGERBER B., EGGER M., OPRAVIL M. et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients : a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999 ; 353 : 863-868.
2. GRABAR S., LE MOING V., GOJJARD C. et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 401-410.
3. BURGER D.M., HOETELMANS R.M., HUGEN P.W. et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1-infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antivir Ther* 1998 ; 3 : 215-220.
4. COZZI LEPRI A., SABIN C.A., STASZEWSKI S. et al. Resistance profiles in patients with viral rebound on potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1143-1147.
5. DESCAMPS D., FLANDRE P., CALVEZ V. et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072 Study Team). *JAMA* 2000 ; 283 : 205-211.
6. MILLER V., SABIN C., HERTOQS K. et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000 ; 14 : 2857-2867.
7. YOULE M., TYRER M., FISHER M. et al. Brief report : two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 : 58-61.
8. DEEKS S.G., WRIN T., LIEGLER T. et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 472-480.
9. KATLAMA C., DOMINGUEZ S., DJVIVIER C. et al. and the GIGHAART Study Team. GIGHAART (ANRS 097) : a prospective randomized trial comparing the efficacy of a salvage regimen administrated with or without treatment interruption in patients with severe biological failure and extensive prior therapy. 8th European Conference Clinical Aspects Treatment HIV infection 2001, abstract O16.

Tableau 3-I Évolution par année des circonstances du diagnostic de SIDA :
antériorité du diagnostic de séropositivité et de la prise en charge par les
médicaments antirétroviraux. France, 1994-2001

(Source : InVS)

	Année de diagnostic de SIDA							
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001(1)
Méconnaissance de la séropositivité	20,4	20,3	25,3	41,3	44,6	47,4	46,6	51,8
Connaissance de la séropositivité mais pas d'ARV avant le stade SIDA	29,9	29,3	30,2	31,7	28,8	25,5	27,0	23,9
Connaissance de la séropositivité et prise d'ARV avant le stade SIDA	47,1	48,6	42,9	25,4	25,2	26,2	25,2	23,2
Connaissance de la séropositivité mais pas d'information sur le traitement ARV avant le stade SIDA	1,9	1,3	1,2	1,3	1,1	0,6	1,1	0,3
Pas d'information sur les circonstances du dépistage de la séropositivité	0,7	0,5	0,4	0,3	0,3	0,3	0,1	0,8
Total	100% (5684)	100% (5225)	100% (3968)	100% (2244)	100% (1905)	100% (1740)	100% (1625)	100% (616)

(1) 1^{er} semestre 2001 seulement.

ARV : traitement antirétroviral.

7

Observance

Une personne atteinte et traitée pour une maladie chronique avec des médicaments est susceptible de passer par plusieurs phases d'acceptation de sa maladie, de son traitement et de sa propre prise en charge : c'est ainsi que plusieurs termes peuvent être distingués, témoignant de son degré d'implication totale ou globale.

L'adhésion au traitement (opposition réfléchie, accord, assentiment) met en évidence la motivation, le désir d'implication et de prise en charge de la personne en soins pour assumer et vivre avec les traitements dans le milieu affectif, amical et professionnel. Elle est nécessaire pour l'observance aux traitements mais cette dernière peut se voir atténuée par de nombreux facteurs internes et externes.

Ainsi, l'observance est un comportement selon lequel la personne prend son traitement médicamenteux avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin : suivi exact des modalités de prises médicamenteuses en termes de dosage, de forme, de voie d'administration, de quantité par prise et par jour, respect des intervalles entre les prises et des conditions spécifiques d'alimentation, de jeûne, de boissons ou de substances pouvant modifier la cinétique du traitement.

CONTEXTE

Quatre-vingt-quinze à 100 % d'observance sont nécessaires pour garantir une efficacité maximale des traitements au plan virologique [1]. Un tel niveau d'observance n'a jamais été requis jusqu'à présent dans aucune autre pathologie chronique. Une bonne observance du traitement est également associée à un meilleur pronostic clinique [2].

MESURE DE L'OBSERVANCE

Il n'existe pas d'instrument de référence universel pour mesurer l'observance. On la peut mesurer par l'utilisation :

- de questionnaires remplis par les patients, qui s'intéressent aux prises des derniers jours, plus fiables en terme de mémorisation. Ce type de mesure a été validé par des méthodes biologiques (corrélations à la charge virale, dosages pharmacologiques) ;
- de piluliers électroniques ;
- du décompte des comprimés par le pharmacien ou l'infirmière.

L'évaluation de l'observance par le prescripteur a été rapportée comme étant peu fiable [3]. La charge virale, à elle seule, ne peut pas être considérée comme une mesure de l'observance. De même, les dosages pharmacologiques des antirétroviraux, bien que corrélés avec les mesures de l'observance rapportées par les auto-questionnaires [4-6], sont moins sensibles que ces derniers pour détecter les problèmes de non-observance. D'une manière générale, les méthodes biologiques ne peuvent pas, à elles seules, constituer une mesure d'observance.

APPROCHE DE L'OBSERVANCE

Les études longitudinales de mesure de l'observance des patients de la cohorte APROCO ont clairement montré que l'observance est un processus dynamique, la majorité des patients ayant un comportement d'observance variable au cours du temps [7]. Après 20 mois de suivi, seulement 31 % des patients maintiennent une observance élevée tout au long du suivi alors que la majorité des patients (52 %) présentent, à certains moments du suivi seulement, une observance élevée. Dix-sept pour cent des patients ne sont jamais totalement observants à aucun moment des 20 mois de suivi. Il est ainsi difficile de prédire, a priori, quels vont être les patients qui ne vont pas être observants aux traitements. Même s'il apparaît raisonnable en pratique de tenir compte des facteurs cognitifs, émotionnels et sociaux (Tableau 7-1) avant la mise en place du traitement, afin de

préparer et d'adapter l'accompagnement nécessaire, ces facteurs ne peuvent pas être considérés comme prédictifs de la non-observance. En particulier, les patients contaminés par usage de drogues ne constituent pas un groupe a priori moins observant que les autres : si les patients poursuivant une toxicomanie IV active sans participation à un programme de substitution sont moins souvent observants [8], en revanche, les patients traités par buprénorphine sont aussi observants, voire même plus, que ceux qui n'ont plus de dépendance aux opiacés. Bien que le jeune âge, la consommation élevée d'alcool, les difficultés sociales, la dépression [9] soient très souvent corrélés à des comportements de non-observance, ils ne constituent pas non plus à eux seuls, de bons marqueurs prédictifs de l'observance [10, 11].

En revanche, l'impact non-prédictible du vécu des traitements, le sentiment d'une dégradation de l'état de santé, la persistance d'un état de dépression, l'absence de confiance envers son médecin ainsi qu'une mauvaise perception du rôle des thérapeutiques au cours du traitement, les événements de vie négatifs survenant au cours du traitement [8] sont des facteurs positivement associés à une moins bonne observance. Le secret et la solitude de certaines personnes doivent être reconnus parmi les éléments pouvant entraver la prise régulière des traitements.

Tableau 7-I Principaux éléments à évaluer avant la mise en route du traitement

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Représentation psychique, acceptation de l'infection par le VIH- Représentation psychique, acceptation du traitement antirétroviral et de sa mise en route (traitement = démarche active du patient)- Entourage affectif- Conditions de vie- Niveau de connaissances et d'éducation- Antécédents psychologiques ou psychiatriques (dépression, troubles anxieux, psychose), intoxication alcoolique, toxicomanie- Contexte culturel et barrière linguistique |
|--|

La cohorte APROCO a montré le rôle majeur de la perception subjective des effets indésirables comme facteur déterminant associé à la non-observance [12]. Dans la cohorte APROCO, le risque de devenir non-observant d'une visite à l'autre augmente de 6 % pour chaque effet indésirable déclaré par le patient, bien qu'il ne s'agisse que de perception subjective [7]. Ce risque est encore plus élevé au début du traitement puisque chaque symptôme déclaré à un mois après l'initiation de l'inhibiteur de protéase augmente le risque de non-observance au 4^e mois de suivi de 13 % [12]. À long terme, les patients initialement observants au cours des premiers mois de traitement présentent également un risque accru de rupture d'observance au bout de 20 mois de traitement s'ils déclarent une altération de l'image de soi due aux lipodystrophies [13].

L'intégration progressive du traitement dans la vie quotidienne du patient a été décrite comme un facteur pouvant favoriser l'observance, que ce soit par l'utilisation de divers outils (montre, portable, pilulier...) ou par un rythme de vie dans lequel les traitements ont pu s'inscrire [14, 15]. Elle justifie au préalable une évaluation de la perception et des connaissances de la maladie par le patient. La façon dont le patient organise la prise de son traitement au quotidien est importante pour favoriser une bonne observance. Quelques études ont également démontré la relation entre la complexité des combinaisons thérapeutiques et la non-observance et l'intérêt de la simplification des combinaisons thérapeutiques pour favoriser l'observance [16, 17]. Il importe de souligner ici l'intérêt d'un suivi personnalisé dans la durée.

Enfin, des essais interventionnels randomisés [18, 19] tendent à valider l'hypothèse selon laquelle une intervention centrée sur le patient, visant à aider la personne à réduire un certain nombre d'obstacles à la prise de son traitement, présente des bénéfices qui lui permettent en retour de potentialiser ses capacités à prendre soin d'elle et d'améliorer et/ou de maintenir son degré d'observance thérapeutique.

RECOMMANDATIONS

- Il est recommandé aux équipes médicales de mettre en place au sein du service hospitalier des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients par du personnel spécialement formé à cet effet. Ce type de programme engendre fatalement des contraintes liées à la nécessaire transformation de l'organisation du travail hospitalier avec, en particulier, la nécessité d'avoir à disposition des locaux spécifiques pour le déroulement des entretiens en tête-à-tête avec les patients. En ce lieu d'écoute, le temps de parole du patient ne doit pas lui être compté. Ce travail peut être réalisé par des infirmières, des psychologues, des pharmaciens et des médecins, spécifiquement affectés à cette mission et travaillant de façon pluridisciplinaire. Une formation courte, faite par des personnes reconnues pour leur expertise dans le domaine de l'écoute et du conseil, est suffisante pour mettre en place ce genre de démarche. L'optimisation de la démarche implique une clarification des différentes fonctions, en particulier entre les médecins prescripteurs et les personnes chargées des consultations d'observance, et un renforcement quantitatif et professionnellement diversifié des équipes, notamment au plan du soutien psychologique et social.

Les consultations d'observance paraissent particulièrement indiquées lors des premiers mois suivant l'initiation d'un traitement. Cependant, si elles doivent permettre d'aider le patient à résoudre et à évaluer des problèmes de non-observance, elles ont aussi pour but de prévenir la non-observance (Tableau 7-II). C'est pourquoi tous les patients traités doivent pouvoir y accéder, y compris à titre préventif pour ceux pour lesquels les résultats virologiques paraissent

satisfaisants. Une interaction régulière de la consultation d'observance avec la consultation médicale est vivement souhaitable. La vigilance sera renforcée pour les patients présentant des antécédents de dépression qui, même s'ils ne sont pas déterminants pour l'observance à eux seuls, doivent néanmoins inviter à anticiper sur un déséquilibre possible au moment de la mise sous traitement et justifier une démarche active d'accompagnement. L'analyse des relations avec la famille ou les proches, dans le respect de la volonté de la personne, est importante pour comprendre les enjeux du traitement pour le patient et l'aide que ceux-ci peuvent ou non lui apporter.

Tableau 7-II Objectifs de la consultation d'observance

1. Échappement par non-observance – Diagnostic – Compréhension des déterminants – Prise en charge visant à améliorer l'observance (par élaboration de stratégies personnalisées)
2. Préparation à la mise en route d'un premier traitement antirétroviral – Détermination d'un objectif commun avec le patient, accessible dans un délai déterminé et adapté : CV indétectable, augmentation des CD4
3. Accompagnement à l'observance – Suivi variablement espacé pour prévenir ou limiter les conséquences de la non-observance – Détection et aide à la gestion des événements intercurrents, au premier rang desquels les effets secondaires, événements de vie pouvant entraver l'observance – Recouplage observance/prévention de la transmission

• De son côté, le médecin prescripteur devra être particulièrement attentif aux symptômes rapportés par les patients au cours du traitement, qu'ils soient dus ou non à une réelle toxicité objective des molécules prises. Ces symptômes doivent faire l'objet d'une écoute attentionnée et d'une prise en charge adaptée, et permettre d'accompagner le patient dans une démarche globale de soins. Le clinicien doit être particulièrement vigilant juste après l'initiation du traitement, mais aussi en cas de survenue de modifications morphologiques à long terme. La reconnaissance et la gestion des effets indésirables ressentis par les patients sont deux composantes essentielles de la démarche d'accompagnement. Leur fréquence, leur nature et leurs conséquences sur la vie quotidienne des personnes, sont considérablement sous-évaluées par les médecins et les soignants. Leur description fait partie intégrante de la consultation d'observance, en complément des informations recueillies dans le cadre de la consultation médicale. Ce sujet illustre particulièrement la nécessaire interaction bilatérale entre la prescription médicale et la consultation d'observance. Des procédures sont à mettre en place pour permettre d'atteindre ces objectifs. La mise en place d'expériences de recueil de données de pharmacovigilance par les patients eux-mêmes devra être encouragée.

• La relation de confiance entre le médecin et son patient doit permettre à celui-ci d'aborder sans tabous les éventuelles difficultés à la prise du traitement. Les situations où le patient a tendance à oublier son traitement doivent être discutées, de façon à faire prendre conscience au patient des circonstances où sa vigilance est la plus nécessaire. Il est nécessaire de réévaluer l'information déjà donnée et sa compréhension sur la maladie et les traitements, ainsi que la perception des enjeux du traitement. La relation soignant-soigné doit s'inscrire dans une démarche de non-jugement et de neutralité bienveillante. En pratique quotidienne, l'auto-évaluation de l'observance par le patient sur une échelle visuelle analogique

allant de 0 à 10 est une façon aisée d'aborder la question de l'observance. Le clinicien doit faire preuve d'une attention plus grande encore en cas de développement de modifications morphologiques susceptibles d'entraîner une rupture de l'observance.

- Il est recommandé de poursuivre et de favoriser le développement du soutien par les pairs, de lieux de parole, de formation ou de ressourcement pour favoriser le désir de se soigner. Des financements spécifiques permettant la formation des patients par les associations communautaires d'entraide doivent être dégagés, en complément ou non de programmes de recherche-action visant à promouvoir et à évaluer l'impact de ces actions.

- Il est recommandé de mettre en place des dispositifs permettant d'évaluer l'impact de ces programmes sur les paramètres de l'observance, la charge virale et la qualité de vie des patients. Il est recommandé de prévoir cette évaluation dès la mise en place du programme. De façon plus générale, des protocoles de recherches doivent être réalisés pour mieux évaluer le rythme « idéal » d'entretiens face à des situations thérapeutiques spécifiques (initiation, changement de traitement), et mieux évaluer l'impact des situations de co-infection VIH-VHC/VHB dans le processus d'ajustement et d'appropriation des traitements par les patients.

- Enfin, les périodes d'interruptions programmées de traitement doivent s'accompagner d'une plus grande vigilance au moment de la reprise des traitements. Il est recommandé que les protocoles de recherches visant à étudier l'intérêt des interruptions thérapeutiques comprennent un volet d'évaluation de l'observance avant et après la (ou les) période(s) d'interruption, quel qu'en soit le motif. Il est souhaitable de renforcer l'accompagnement psychologique, au moment de l'arrêt et au moment de la reprise du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. PATERSON D.L., SWINDELLS S., MOHR J. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 21-30.
2. BANGSBERG D.R., PERRY S., CHARLEBOIS E.D. et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001 ; 15 : 1181-1183.
3. BANGSBERG D.R., HECHT F.M., CLAGUE H. et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 26 : 435-442.
4. DURAN S., SOLAS C., SPIRE B. et al. Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy ? A comparison

- between patients self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001 ; 15 : 1075-1077.
5. MURRI R., AMMASSARI A., GALLICANO K. et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 24 : 123-128.
 6. DUONG M., PIROTH L., PEYTAVIN G. et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy : relationship to virologic response. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 386-392.
 7. CARRIERI P., CAILLETON V., LE MOING V. et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French National APROCO Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 28 : 232-239.
 8. MOATTI J.P., CARRIERI M.P., SPIRE B. et al. Adherence to HAART in french HIV-infected injecting drug users : the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000 ; 14 : 151-155.
 9. GORDILLO V., DEL AMO J., SORIANO V. et al. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999 ; 13 : 1763-1769.
 10. MOATTI J., SPIRE B., DURAN S. A review of socio-behavioural studies on adherence to antiretroviral treatments : beyond biomedical models ? *Rev Epidemiol Santé Publique* 2000 ; 48 : 182-197.
 11. SPIRE B., DURAN S., SOUVILLE M. et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients : from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002 ; 54 : 1481-1496.
 12. DURAN S., SPIRE B., RAFFI F. et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001 ; 2 : 38-45.
 13. DURAN S., SAVES M., SPIRE B. et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001 ; 15 : 2441-2444.
 14. CHESNEY M.A. Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : S171-S176.
 15. PIERRET J. Une approche dynamique du traitement chez des personnes infectées par le VIH : la notion d'intégration. In : *L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA*. Paris, ANRS, coll. « Sciences sociales et SIDA », 2001 : 67-78.
 16. CLUMECK N., GOEBEL F., ROZENBAUM W. et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001 ; 15 : 1517-1526.
 17. STONE V.E., HOGAN J.W., SCHUMAN P. et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens :

survey of women in the her study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 ; 28 : 124-131.

18. BENTZ L., PRADIER C., TOURETTE-TURGIS C. et al. Description et évaluation d'un programme d'intervention sur l'observance thérapeutique (counseling) dans un centre hospitalo-universitaire. In : L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA. Paris, ANRS 2001 : 99-112.
19. TULDRA A., FUMAZ C.R., FERRER M.J. et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000 ; 25 : 221-228.

8

Tests de résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est liée à l'existence de quasi-espèces virales présentant des mutations sélectionnées quand le VIH continue sa réplication en présence de l'antirétroviral. Deux techniques permettent d'approcher la mesure de la résistance in vivo : les tests génotypiques et les tests phénotypiques.

INTERET DES TESTS DE RESISTANCE : RESULTATS DES ESSAIS PROSPECTIFS

Huit essais prospectifs et randomisés ont évalué l'intérêt des tests de résistance pour guider le choix d'un traitement chez des patients en échec virologique (Tableau 8-1) [1-8]. Les plans d'étude sont différents d'un essai à l'autre, mais tous comportent un bras «contrôle », où le choix d'un nouveau traitement est basé sur l'histoire clinique et thérapeutique. Le rendu des résultats est très divers en termes d'algorithme d'interprétation des génotypes ou de seuil de sensibilité phénotypique. De même, la période des essais, les molécules alors disponibles et les recommandations thérapeutiques en vigueur sont très différentes selon les essais.

Un élément important à considérer dans l'analyse des résultats est l'antériorité thérapeutique : durée d'exposition aux antirétroviraux, type, nombre et classe d'antirétroviraux reçus avant l'inclusion des patients. Elle est très hétérogène puisque le pourcentage de patients en échec d'un traitement comportant un premier IP est de 100 % et 70 % dans VIRA 3001 et dans CCTG575, alors qu'il est de 25 % à 35 % dans Kaiser, Narval et Argenta où la majorité des patients sont en échec après plusieurs IP.

Sur une base stricte d'analyse en intention de traiter, seuls les essais Viradapt, GART, Havana et Argenta montraient un bénéfice

à l'utilisation des tests génotypiques en termes de réponse virologique. Les essais Kaiser et CCTG575 ne montraient aucun bénéfice des tests phénotypiques. Dans l'essai Kaiser, les patients, naïfs d'INN mais préalablement exposés à toutes les autres molécules alors disponibles, ont eu un rebond très rapide de la charge virale, montrant qu'ils recevaient en fait une monothérapie d'INN. L'essai CCTG575 a mis en évidence les limites actuelles de l'interprétation des tests phénotypiques. Le bénéfice attribué à l'utilisation des tests phénotypiques dans l'essai VIR3001 ne concernait que les patients analysés à la fin de l'essai, c'est-à-dire 53 % des patients randomisés. Dans une analyse secondaire de l'essai Narval, le test génotypique apportait un bénéfice significatif puisque 65 % des patients du bras «génotype » en échec de premier IP (32 % des patients soit 179) versus 45 % de ceux inclus dans le bras «contrôle » avaient une valeur d'ARN-VIH plasmatique inférieure à 200 copies/ml à la douzième semaine de traitement ($p = 0,022$). Il n'existait pas de différence entre les résultats des patients inclus dans le bras « phénotype » et ceux du bras « contrôle ». L'analyse multivariée dans l'essai Narval montre que l'utilisation des tests génotypiques pour choisir un nouveau traitement est un des facteurs associés au succès virologique (ARN-VIH < 200 copies/ml à la douzième semaine).

Les conclusions qui émergent de l'ensemble des résultats sont les suivantes :

- les tests phénotypiques actuels ne montrent aucun bénéfice à la prise en charge des patients en échec thérapeutique. Ils ont des problèmes de définition des seuils de résistance, en particulier pour les IN ;
- les tests génotypiques apportent un bénéfice par rapport à la seule utilisation des données cliniques et thérapeutiques. Une réduction supplémentaire de la charge virale d'environ 0,6 log et une augmentation de 15 à 20 % du pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (200-500 copies/ml) sont observées après trois à six mois de traitement dans les bras avec tests génotypiques par rapport aux bras « contrôle » ;
- la décision de modification thérapeutique basée sur les tests génotypiques semble avoir un impact plus grand sur la réponse virologique chez les patients dont la durée d'exposition préalable aux antirétroviraux n'est pas trop importante. Ce résultat émerge d'une analyse secondaire de l'essai Narval et de l'analyse multivariée des essais Havana et Argenta. Il est cohérent dans la mesure où les stratégies thérapeutiques ne reposent pas sur les résultats des tests génotypiques quand les patients ont déjà reçu l'ensemble des molécules disponibles et que leur profil génotypique montre une résistance croisée pour les trois classes d'antirétroviraux. Il faut noter qu'une analyse secondaire dans l'essai CCTG575 montrerait un bénéfice à l'usage du phénotype de la firme Virologix chez les patients les plus exposés aux antirétroviraux ;
- l'avis d'un expert virologue n'apporte pas de bénéfice significatif en termes de réponse virologique, sauf chez les patients présentant un échappement thérapeutique à une deuxième ligne d'antirétroviraux ;

- la valeur prédictive des tests génotypiques dans les essais Viradapt et Argenta est d'autant meilleure que des concentrations plasmatiques efficaces d'IP et une bonne observance au traitement sont présentes chez les patients ;
- aucun de ces essais de courte durée n'a montré de bénéfice immunologique à l'utilisation des tests de résistance.

TESTS DE RESISTANCE

Tests génotypiques

Les tests génotypiques permettent l'analyse des mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse (TI) ou de la protéase. La réalisation de la séquence complète des gènes de la TI et de la protéase est la technique de référence.

Deux kits de séquençage sont actuellement disponibles, qui incluent un logiciel d'analyse des profils de mutations : les kits des firmes Visible Genetics (Trugene® HIV-1 genotyping kit) et PE Applied Biosystems (Perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping system) ont reçu l'agrément d'utilisation par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et, pour le premier, par la Food and Drug Administration aux États-Unis. Ces deux kits donnent des résultats concordants dans 97,8 % des cas analysés [9]. Un grand nombre de laboratoires utilisent d'autres techniques dont les séquences sont préparées par différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS. Les résultats de cette dernière méthode sont corrélés à ceux des techniques commercialisées [9]. Par ailleurs, certaines firmes préparent des tests d'hybridation sur bandelettes qui n'analysent que certains codons. Il semble improbable que de tels tests puissent être aussi informatifs que la technique de référence, alors que le nombre de mutations associées à la résistance croît rapidement. La technologie des puces d'ADN devrait être évaluée fin 2002.

Un contrôle de qualité, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, a été réalisé en 2000 auprès de 26 laboratoires en France et de trois laboratoires en Europe [10]. La fréquence de résultats faussement positifs (mutation de résistance retrouvée alors que la séquence est sauvage) était faible (0,4-0,5 %), mais celle de faux négatifs (mutation de résistance non détectée) était plus élevée (2,5 % à 5,2 %). Les résultats n'étaient pas différents selon la technique utilisée. Cette sous-estimation des mutations de résistance est rapportée dans d'autres contrôles de qualité en Europe [11]. Le contrôle de qualité a un rôle pédagogique important, permettant aux laboratoires d'améliorer leurs performances ; il a été répété en 2001.

Tests phénotypiques

Trois firmes proposent des tests phénotypiques avec une technique utilisant des virus recombinants : le test Antivirogram® de Virco, PhenoSense® de Virologic et Phenoscript® de VIRalliance. Les trois techniques ont été comparées, en analysant les CI_{50} (concentration inhibitrice 50 %) de virus provenant de patients traités par rapport à une souche contrôle. Globalement, la concordance entre les résultats des trois techniques était élevée pour les INN et les IP (86 % à 91 %), mais moins bonne pour les IN [12].

Les résultats des tests phénotypiques sont exprimés par le rapport de la CI_{50} ou CI_{90} de la souche du patient sur une valeur seuil définie avec un isolat considéré comme sensible à une molécule donnée. La détermination des valeurs seuils pose des problèmes difficiles. Ces valeurs seuils ont d'abord été définies par rapport à la variabilité de la technique qui diffère selon les molécules. Les firmes ont alors modifié ces valeurs seuils dites « techniques » en valeurs seuils « biologiques », dérivées de la distribution des CI_{50} ou CI_{90} d'isolats provenant de patients naïfs de traitement.

Mais le problème clé, commun aux tests phénotypiques et génotypiques, est de pouvoir prédire la réponse virologique d'un patient à une drogue donnée. Ainsi, des valeurs seuils définies « cliniquement » sont plus pertinentes. Elles sont établies à partir de l'analyse d'essais cliniques permettant de définir la valeur seuil, au-delà de laquelle la réponse virologique du patient est significativement réduite. Les essais CCTG575 et Narval ont montré les grandes difficultés pour définir les valeurs seuils des IN, en particulier la stavudine et la didanosine. La différence de résultats des CI_{50} est très faible entre virus sensibles et virus résistants, et la valeur seuil clinique indiquant la résistance extrêmement proche du seuil de reproductibilité de la technique [8]. Cette même difficulté est observée pour l'amprénavir. En fait, on ne dispose actuellement de valeurs seuils cliniques que pour peu de molécules, dont l'abacavir et le lopinavir [13, 14].

Au total, les tests phénotypiques restent aujourd'hui un outil de recherche qui doit continuer à être évalué et amélioré, en particulier dans la perspective de leur utilisation en association avec les mesures plasmatiques des antirétroviraux.

Enfin, certaines firmes, à partir de la technologie des virus recombinants, ont développé des tests évaluant la capacité répliquative ou « fitness » des virus. Il s'agit de tests de recherche dont la pertinence clinique n'est pas connue.

Interprétation des tests génotypiques

Établir des règles d'interprétation des tests génotypiques ou « algo-rithmes » est un exercice long, difficile, nécessitant des mises à jour répétées. Quand une nouvelle molécule est développée, les études in vitro puis les essais cliniques permettent d'apporter des informations sur les mutations observées. Sont d'abord prises en compte les mutations sélectionnées par culture du virus en présence de l'antirétroviral. Puis, l'étude des corrélations entre tests phénotypiques et

génomiques utilisant des isolats cliniques bien caractérisés permet d'explorer les résistances croisées et l'impact phénotypique des mutations. Ensuite, les algorithmes intègrent les mutations sélectionnées chez les patients traités par la molécule étudiée. Mais les algorithmes doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. Cette phase repose sur des études de corrélation, entre le profil de mutations avant la mise au traitement et la réponse virologique. La construction de tels algorithmes nécessite une méthodologie rigoureuse prenant en compte de nombreux facteurs dont la charge virale à l'initiation de la molécule étudiée, les traitements antérieurs et leur durée, l'association à d'autres nouvelles molécules dans le schéma thérapeutique ainsi que la mesure des concentrations plasmatiques de l'antirétroviral considéré, quand il s'agit d'un INN ou d'un IP. Un groupe international s'est mis en place pour construire des algorithmes avec une méthodologie standardisée, à partir de plusieurs bases de données regroupées.

Les résultats des tests génomiques 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 ». Des études ont montré des variations dans l'interprétation de l'activité d'un antirétroviral entre les différents algorithmes développés [15, 16]. Cette variation est plus importante pour les IN et l'amprénavir. Il faut souligner que la comparaison entre les algorithmes est encore compliquée du fait des différences dans l'expression des résultats.

Les tableaux 8-II, 8-III et 8-IV présentent les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS, pour les trois classes d'antirétroviraux. Les données concernant l'abacavir, l'amprénavir et le ddl sont issues d'études de l'essai Narval [17, 18]. L'algorithme de l'amprénavir associé au ritonavir à faible dose provient d'analyses de l'essai Génophar. Grâce à l'effet potentialisateur du ritonavir, le nombre de mutations nécessaires pour entraîner une résistance à l'amprénavir augmente par rapport à l'amprénavir seul. Pour certaines molécules comme le ddl et le ténofovir, l'algorithme nécessitera d'être conforté par des analyses supplémentaires [19]. Il en est de même pour l'indinavir qui est maintenant utilisé en association avec le ritonavir. Les tests génomiques s'orientent de plus en plus vers la définition d'un « score génomique », prenant en compte les mutations observées pour la souche virale d'un patient par rapport à l'ensemble des mutations connues associées à la résistance à cet IP.

Ainsi, l'interprétation en « résistance possible » peut avoir des significations variées selon les molécules. C'est là que le rôle de l'expert virologue est majeur : ainsi, pour le ténofovir, elle signifie que les données sont trop préliminaires pour donner une réponse définitive alors que pour le lopinavir, elle exprime que la moitié des patients présentant ce profil génomique vont avoir une réponse virologique satisfaisante.

Le phénotype « virtuel » est un phénotype estimé à partir des données de génotype d'isolat d'un patient, apparié à des génotypes semblables pour lesquels les phénotypes sont connus et enregistrés dans une base de données. Les résultats du phénotype virtuel sont rendus comme une estimation calculée d'un

phénotype théorique. Cette technique, proposée par la firme Virco, pose les mêmes problèmes d'interprétation que le phénotype réel, en particulier pour les IN, et est inapplicable aux nouvelles molécules. De plus, sa validité peut être mise en doute quand le profil génotypique est rare, avec pour conséquence un faible nombre de phénotypes correspondant analysables dans la base de données.

QUESTIONS EN SUSPENS

Une des questions les plus intéressantes actuellement est celle de l'intégration des résultats des tests de résistance et des dosages des concentrations plasmatiques des IP et INN [20]. Une des approches utilisées pour les IP est basée sur la mesure du quotient inhibiteur (QI), qui est défini par le ratio entre la concentration résiduelle de l'antirétroviral mesurée chez le patient et la CI_{50} ou la CI_{90} mesurée par un test phénotypique réel ou évaluée par un test virtuel [21].

Une approche similaire est explorée pour le génotype en remplaçant la CI_{50} ou la CI_{90} par le nombre de mutations associées à la résistance à un IP dans le « score génotypique ». Cette approche est en cours de validation. Il semble qu'elle permette de prédire la réponse virologique, grâce à une analyse conjointe des critères de résistance virale (nombre de mutations) et de la concentration plasmatique résiduelle de l'IP. Le but de cette approche est à terme d'adapter les posologies d'IP, donc leurs concentrations résiduelles, au profil de résistance génotypique. Un modèle a été développé pour l'amprénavir/ritonavir et un autre est en cours de développement pour le lopinavir.

L'utilisation optimisée des tests de résistance au cours des interruptions programmées de traitement est également un domaine de recherche important [22]. Les interruptions thérapeutiques sont évaluées chez les sujets en succès virologique dans deux essais ANRS (Window et Intervac) où des études de résistance sont prévues.

Dans les interruptions motivées par un échec virologique, la réversion des mutations de résistance serait prédictive d'une meilleure réponse virologique après la reprise du traitement antirétroviral. Une étude prospective récente a montré que la réponse virologique trois mois après la réintroduction d'un traitement comportant trois à cinq molécules était significativement plus importante chez les patients ayant présenté une réversion des mutations de résistance ($- 2,8$ log) comparativement aux autres patients ($- 0,2$ log) [23]. Malgré la persistance de virus résistants détectables, bien que minoritaires dans le plasma, une réponse virologique prolongée peut être obtenue après l'introduction d'un nouveau traitement chez environ un tiers des patients ayant présenté une réversion des mutations de résistance [24, 25]. L'essai GIGHAART montre une meilleure réponse thérapeutique dans le groupe de patients ayant eu une interruption de traitement comparé au groupe de patients n'en ayant pas eu.

L'analyse des profils génotypiques de résistance est en cours. Ainsi, le bénéfice immunovirologique des interruptions thérapeutiques chez les sujets en échec virologique doit encore être évalué dans le cadre d'études contrôlées.

INDICATIONS DES TESTS DE RESISTANCE : RECOMMANDATIONS

Les indications d'utilisation des tests génotypiques chez l'adulte sont résumées dans le tableau 8-V. La seule différence par rapport aux recommandations précédentes concerne la recommandation de leur utilisation dans tous les cas d'échec thérapeutique, même en cas d'échec à une première ligne de traitement. Les recommandations sont identiques chez l'enfant.

Tableau 8-V Recommandations de prescription des tests génotypiques de résistance

Primo-infection et infection récente (< 1 an)	Recommandé à visée de surveillance épidémiologique. Résultats disponibles dans les 3mois suivant l'instauration du traitement
Traitement initial	Non recommandé
Échecs thérapeutiques	Recommandé, y compris en cas d'échec de premier traitement
Prophylaxie post-exposition	Non recommandé
Grossesse	<i>Voir chapitre 17</i>
Enfants	Mêmes indications que pour l'adulte

La majorité des échecs précoces à une première ligne de traitement est liée à des problèmes de pharmacocinétique ou d'observance. La constatation fréquente de l'absence de mutations de résistance vient conforter ce diagnostic et ce résultat permet d'identifier les molécules qui pourront être gardées dans le schéma thérapeutique, voire être « recyclées » ultérieurement (bien qu'une telle attitude n'ait jamais été validée). À l'inverse, des mutations de résistance apparaissent rapidement avec des schémas thérapeutiques comportant un INN. De plus, pour un antirétroviral donné, le type de mutations sélectionnées peut varier ; ceci a un impact sur la résistance croisée qui peut différer selon la (ou les) mutation(s) présente(s) et selon le sous-type viral du patient, en particulier pour les IP et les INN.

Il n'existe pas de différences importantes entre les recommandations françaises, européennes et américaines. Aux États-Unis, il existe une recommandation supplémentaire, à savoir la réalisation d'un test de résistance avant l'initiation d'un traitement chez les patients ayant une infection chronique,

en fonction des prévalences locales de mutations de résistance. La prescription d'un test de résistance n'est pas recommandée en France actuellement, compte tenu des résultats des enquêtes épidémiologiques répétées périodiquement.

Les « blips », définis par une élévation transitoire de l'ARN-VIH plasmatique sur un prélèvement, ne doivent pas faire pratiquer de test de résistance sauf dans le cadre de protocoles de recherches.

Lorsqu'une interruption thérapeutique est réalisée chez un sujet en échec virologique, il est essentiel d'effectuer un test de résistance sous traitement. Un nouveau test devra être réalisé à distance de l'arrêt du traitement pour objectiver une éventuelle évolution de la population virale mutée vers une population majoritairement sauvage, comme cela a été observé dans plusieurs études [26-30].

Un test de résistance ne doit être prescrit que lorsque la décision de changement de traitement a déjà été posée, sur des critères cliniques, immunologiques ou virologiques (charge virale). Les tests génotypiques doivent être effectués en présence d'une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml, alors que le traitement est poursuivi. L'interprétation des résultats par le virologue ne peut se faire qu'en concertation avec le clinicien et le pharmacologue.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les tests de résistance font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH. Des questions restent en suspens, comme celles de l'intégration des dosages plasmatiques d'antirétroviraux à l'interprétation des tests de résistance ou de l'utilisation de ces tests au cours des interruptions thérapeutiques. D'autres questions persistent qui sont de l'ordre de protocoles de recherche :

- intérêt de la détection des populations virales plasmatiques minoritaires ou des mutations dans l'ADN proviral, en particulier dans le cadre des « switches » ?
- influence du polymorphisme de la protéase des virus de sous-types non-B et possibilité de sélectionner d'autres mutations que celles observées avec les virus de sous-types B ?
- intérêt de la détection des mutations de résistance dans les souches virales des compartiments génitaux et du système nerveux central ?

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• La prévention de sélection de mutants résistants nécessite d'éviter toute réplication virale sous traitement.• Il n'est pas recommandé d'utiliser les tests phénotypiques qui n'ont pas démontré leur intérêt en pratique clinique.• L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques évolue régulièrement. Les	

modifications récentes concernent l'abacavir, la stavudine, la didanosine, le lopinavir, l'amprénavir et le ténofovir.

- Le choix des molécules dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologistes et pharmacologistes. Les tests de résistance sont un des éléments parmi d'autres pour l'aide à la décision thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DURANT J., CLEVENBERGH P., HALFON P. et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy : the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 2195-2199.
2. BAXTER J.D., MAYERS D.L., WENTWORTH D.N. et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : F83-F93.
3. MELNICK D., ROSENTHAL J., CAMERON M. et al. Impact of phenotypic antiretroviral resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy in heavily experienced patients. *CROI 2000*, abstract 786.
4. COHEN C., HUNT S., SENSION M. et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002 ; 16 : 579-588.
5. MEYNARD J.L., VRAY M., MORAND-JOUBERT L. et al. Usefulness of phenotypic and genotypic resistance testing in the choice of new antiretroviral therapy after treatment failure : a randomized trial. *AIDS* 2002 ; 16 : 727-736.
6. TURAL C., RUIZ L., HOLTZER C. et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice : the Havana trial. *AIDS* 2002 ; 16 : 209-218.
7. CINGOLANI A., ANTINORI A., RIZZO M.G. et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy : a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002 ; 16 : 369-379.
8. HAUBRICH R., KEISER P., KEMPER C. et al. CCTG575. A randomized prospective study of phenotype versus standard of care for patients failing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 63.
9. COLLIN G., DESCAMPS D., TELLES F. et al. Differences in protease and reverse transcriptase sequences between the TruGene HIV-1 genotyping kit (Visible Genetics) and the ViroSeq genotyping system (PE Applied Biosystems). *Antivir Ther* 2000 ; 5 : 53.
10. BRUN-VEZINET F., DESCAMPS D., CALVEZ V. et al. Quality control assessment for HIV-1 drug resistance sequencing. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 121.

11. KEULEN W., BRAMBILLA D.J., BUIMER M. et al. A study on HIV-1 genotyping proficiency in 125 laboratories, using the ENVA-3 panel. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 127.
12. MILLER V., SCHURMAN R., CLAVEL F. et al. Comparison of HIV-1 drug susceptibility (phenotype) results reported by three major laboratories. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 129.
13. LANIER E.R., HELLMANN., SCOTT J. et al. Determination of a clinically relevant phenotypic resistance « cut-off » for abacavir using the PhenoSense assay. CROI 2001, abstract 254.
14. KEMPF D., BRUN S., RODE R. et al. Identification of clinically relevant phenotypic and genotypic breakpoints for ABT-378/r in multiple PI-experienced, NNRTI-naïve patients. *Antivir Ther* 2000 ; 5 : 70.
15. SHAFER R.W., GONZALES M.J., BRUN-VEZINET F. Online comparison of HIV-1 drug resistance algorithms identifies rates and causes of discordant interpretations. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 101.
16. DE LUCA A., CINGOLANI A., TROTTA M.P. et al. Prediction of virological and immunological outcomes by different interpretation systems for genotypic resistance in a cohort of highly active antiretroviral therapy-failed patients. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 70.
17. COSTAGLIOLA D., DESCAMPS D., CALVEZ V. et al. Presence of thymidine analogs mutations and virologic response to d4T, abacavir and ddI in the control arm of the Narval ANRS 088 trial. CROI 2001, abstract 450.
18. DESCAMPS D., MASQUELIER B., MAMET J.P. et al. A genotypic sensitivity score for amprenavir based on genotype at baseline and virological response. *Antivir Ther* 2001 ; 6 : 103.
19. MILLER M., MARGOT N., COAKELY D., CHENG A. Anti-HIV responses and development of RT mutations in antiretroviral-experienced patients adding tenofovir DF (TDF) therapy : Baseline and week 24 genotypic analysis of Study 907. ICAAC 2001, abstract I-1928.
20. DURANT J., CLEVENBERGH P., GARRAFFO R. et al. Importance of protease inhibitor plasma level in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy : pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS* 2000 ; 14 : 1333-1339.
21. KEMPF D., HSU A., JIANG P. et al. Response to ritonavir intensification in indinavir recipients is highly correlated with virtual inhibitory quotient. CROI 2001, abstract 523.
22. IZOPET J., SAILLER L., SANDRES K. et al. Intermittent selection pressure with zidovudine plus zalcitabine treatment reduces the emergence in vivo of zidovudine resistance mutation. *J Med Virol* 1999 ; 57 : 163-168.
23. IZOPET J., MASSIP P., SOUYRIS C. et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000 ; 14 : 2247-2255.

24. HANCE A.J., LEMIALE V., IZOPET J. et al. Changes in human immunodeficiency virus type 1 populations after treatment interruption in patients failing antiretroviral therapy. *J Virol* 2001 ; 75 : 6410-6417.
25. IZOPET J., SOUYRIS C., HANCE A. et al. Evolution of human immunodeficiency virus type 1 populations after resumption of therapy following treatment interruption and shift in resistance genotype. *J Inf Dis* 2002 ; 185 : 1506-1510.
26. DEVEREUX H.L., YOULE M., JOHNSON M.A. et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999 ; 13 : F123-F127.
27. VERHOFSTEDÉ C., WANZEELE F.V., VAN DER GUCHT B. et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor-sensitive genotype. *AIDS* 1999 ; 13 : 2541-2546.
28. YAHY N., TOURRES C., TIVOLI N. et al. Evolution of HIV-1 multidrug-resistant genotypes during combination therapy and after the cessation of antiretroviral drug. *AIDS* 2000 ; 14 : 2943-2945.
29. MILLER V., SABIN C., HERTOGS K. et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000 ; 14 : 2857-2867.
30. DEEKS S.G., WRIN T., LIEGLER T. et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 472-480.

9

Pharmacologie des antirétroviraux

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) ou « dosage des médicaments » a été proposé pour individualiser la posologie des médicaments dont les caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, distribution et élimination) sont très variables et donc pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. Le STP s'applique ainsi aux médicaments à marge thérapeutique étroite, pour lesquels il existe une relation concentration/effet, une variabilité interindividuelle importante des concentrations pour une même dose administrée et une absence de paramètre pharmacodynamique simple permettant de juger rapidement de l'efficacité thérapeutique. Aussi le STP ne se justifie-t-il pas pour un hypoglycémiant ou un anticoagulant puisque leur posologie sera individualisée au vu de la glycémie ou de l'INR. Par contre, le STP a été proposé dans les années 1970-1980 pour un certain nombre de médicaments répondant aux critères ci-dessus, par exemple la théophylline, la digoxine, le lithium, les aminosides, certains anti-épileptiques, la ciclosporine et plus récemment le tacrolimus.

Un certain nombre d'arguments plaident pour une utilisation du STP pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux [1, 2]. Le rationnel et les indications actuelles du STP sont développés dans la suite de ce chapitre.

RELATIONS CONCENTRATIONS/ EFFETS THERAPEUTIQUES OU TOXIQUES

Relations concentration-effet

La mise en évidence de relations concentration-effet est un préalable indispensable au développement du suivi thérapeutique pharmacologique. Le niveau actuel de connaissance de ces relations n'est certainement pas équivalent pour les trois classes d'antirétroviraux concernées.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN)

Les études sont peu nombreuses, concernent des effectifs faibles et sont difficiles à interpréter dans le contexte actuel des multithérapies. L'absence de corrélations entre les formes phosphorylées intracellulaires et la forme inchangée plasmatique indique que toute tentative de prédiction d'effets à partir de mesures de concentrations plasmatiques est aléatoire. Sur un nombre restreint de patients, Fletcher et al. ont montré que les patients qui répondent le mieux à un traitement comprenant de la zidovudine sont également ceux qui ont les taux les plus élevés de zidovudine-TP [3].

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN)

Des études cliniques récentes ont montré une corrélation entre les concentrations résiduelles à l'équilibre des INN et la réponse thérapeutique. L'essai INCAS a ainsi montré que la clairance initiale de l'ARN-VIH plasmatique, l'obtention d'une charge virale indétectable et son maintien étaient significativement plus importants chez les patients possédant la plus forte exposition à la névirapine [4, 5]. Le niveau de la concentration plasmatique résiduelle de névirapine permettait ainsi de classer les patients en bons ou mauvais répondeurs, les premiers ayant une valeur supérieure ou égale à 3500 ng/ml et les seconds un niveau inférieur. Un travail destiné à évaluer la relation entre les concentrations plasmatiques d'éfavirenz et la toxicité sur le système nerveux central montre que ce risque est plus élevé chez les patients avec une concentration à 14 h supérieure à 4000 ng/ml, alors que les échecs virologiques sont plus fréquents chez les sujets avec une valeur inférieure à 1000 ng/ml [6]. Plus récemment, Mellors a montré que chez des patients lourdement traités (quadrithérapie incluant deux IP), à qui on administrait en plus de l'éfavirenz, la clairance plasmatique de celui-ci représente un des paramètres les plus prédictifs de l'évolution virologique à 48 semaines [7].

Inhibiteurs de protéase (IP)

Une relation concentration/effet a été démontrée pour toutes les molécules disponibles actuellement : ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir et amprénavir. Les paramètres pharmacocinétiques, concentrations résiduelles ou AUC, sont corrélés selon les études à :

- la diminution de l'ARN-VIH plasmatique à l'initiation du traitement ou à moyen terme ;
- l'apparition de mutations de résistance en cas d'échec virologique.

Les relations concentration/effet s'observent chez des patients recevant une première ligne de traitement et porteurs d'un virus sensible [8, 9]. Chez les patients prétraités, les concentrations résiduelles gardent une valeur prédictive sur la diminution de l'ARN-VIH plasmatique à un an de traitement [essai VIRADAPT, 10]. Cependant, l'impact du suivi pharmacologique à visée d'adaptation posologique semble plus limité chez des patients lourdement prétraités, porteurs de virus multirésistants et recevant une IP systématiquement associée à du ritonavir faible dose [essai PHARMADAPT, 11].

Pourtant, la «fenêtre thérapeutique », zone de concentrations à laquelle la majorité des patients traités auraient une charge virale indétectable, n'est pas connue pour toutes les molécules. Les concentrations d'indinavir et de nelfinavir mesurées à l'équilibre chez des patients en succès virologique depuis au moins 4 mois et durant les 8 mois de suivi de l'étude (essai COPHAR-I) sont résumées dans le tableau 9-I. La variabilité interindividuelle des concentrations est importante et voisine de 70 % dans cet essai, comme dans d'autres études avec d'autres IP.

Tableau 9-I Concentrations résiduelles médianes (Cmin), percentiles 25-75 % et écarts mesurés lors de la première visite, le traitement ayant été initié depuis au moins 4 mois [12]

	Posologie (mg/j)	Cmin (ng/ml)	Per 25-75 (ng/ml)	Écarts (ng/ml)
Indinavir	800 x 3	115	46-137	17-321
Indinavir/ritonavir	400 à 800 x 2/100 x 2	327	267-509	53-1 252
Nelfinavir	1250 x 2	1672	1 122-2 257	< LD-5 669

L'intérêt d'un suivi pharmacologique précoce à visée d'adaptation posologique chez des patients naïfs d'IP fait actuellement l'objet d'un essai prospectif (Cophar II).

Une relation concentration-effet indésirable a été établie pour quelques molécules. Ainsi, la toxicité rénale de l'indinavir est associée à des concentrations élevées d'indinavir [13]. La toxicité gastro-intestinale du ritonavir, du saquinavir ou du nelfinavir serait également dépendante de concentrations élevées ; il n'est cependant pas exclu que cette toxicité soit également reliée à la formulation galénique ou à la posologie. Quelques travaux indiquent que les

hypertriglycéridémies ou le risque de survenue de certaines lipodystrophies seraient associés à des concentrations plasmatiques élevées d'IP ; toutefois, ces travaux doivent être confirmés [14].

Définition du quotient inhibiteur

Le quotient inhibiteur a été proposé pour intégrer l'exposition aux ATRV et la susceptibilité de la souche virale comme facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique.

Le quotient inhibiteur est un paramètre bien connu dans le domaine de la microbiologie pour mesurer l'activité in vivo des antibiotiques. Il prend en compte l'activité intrinsèque de l'antibiotique mesurée in vitro et ses caractéristiques pharmacocinétiques. La notion de quotient inhibiteur des IP, introduite par Molla et al., permet de relier la concentration de l'IP (le plus souvent la concentration résiduelle ou Cmin) au phénotype de résistance exprimé en concentration inhibitrice (CI50 ou CI90) [15]. À titre d'exemple, les concentrations moyennes aux posologies recommandées sont comparées aux CI et à la concentration efficace in vivo lorsqu'elle est connue (Tableau 9-II). Plus le rapport Cmin/CI est important, plus la puissance inhibitrice d'une IP chez un patient donné est importante. Cependant, la mesure des CI en virologie est beaucoup plus complexe qu'en microbiologie puisqu'elle nécessite un isolement et une manipulation génétique du virus ; à l'heure actuelle, seuls trois laboratoires dans le monde possèdent cette technologie ! En raison de l'absence de standardisation des techniques, les résultats sont rendus non pas en CI, mais sous forme d'index de résistance, c'est-à-dire du rapport de la CI du virus à tester sur la CI d'un virus non muté [16].

L'utilisation du quotient inhibiteur en pratique clinique paraît limitée, d'autant que le quotient inhibiteur à atteindre pour obtenir une réponse virologique à long terme est à l'heure actuelle inconnu. Une évaluation de l'intérêt du quotient inhibiteur à court et à long termes doit être réalisée au travers d'essais cliniques.

Tableau 9-II Concentrations moyennes des ATRV aux posologies recommandées, comparées aux CI (virus sauvage)

	Posologie (mg/j)	Concentrations (ng/ml)			EC 50
		Cmax	Cmin	CI + protéine	
Zidovudine	300 x 2	30			
Lamivudine	150 x 2	800			
Stavudine(1)	30 ou 40 x 2	300			
Didanosine(1)	250 ou 400	200			
Zalcitabine	0,750 x 3	5			
Abacavir	300 x 2	1 500			
Ténofovir	300 mg x 1	320			

Névirapine	200 x 2		4 000	20	ND
Éfavirenz	600		2 500	2	ND
Indinavir	800 x 3		160	70	70
Nelfinavir	1250 x 2		1 000 (M8 300)	400	760
Ritonavir	600 x 2		3 030	2 100	1 200
Lopinavir/r	400/100 x 2		5 000	80 (CI50)	80
Amprénavir	1200 x 2		300	90	490
Saquinavir capsule	600 x 3		250	150	450

(1) Fonction du poids pour stavudine et didanosine.

PHARMACOCINETIQUE DES ANTIRETROVIRAUX

Paramètres aux posologies recommandées

Classiquement, les médicaments antirétroviraux sont regroupés en trois classes pharmacologiques, dont les caractéristiques sont regroupées dans le tableau 9-III. En résumé :

- les analogues nucléosidiques (IN), inhibiteurs de la transcriptase inverse. Seuls les dérivés triphosphorylés par la cellule sont actifs. Leur biodisponibilité est en général bonne, ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l’abacavir qui sont en partie glucuroconjugués ;

- les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques (INN). Les deux médicaments qui ont une AMM, la névirapine et l’éfavirenz, ont pour principale caractéristique d’avoir une demi-vie d’élimination prolongée (> 40 h), ils sont éliminés par les cytochromes hépatiques. Ils ont des propriétés inductrices enzymatiques ;

Tableau 9-III Paramètres pharmacocinétiques des ATRV ayant une AMM

	Bio-disponibilité (%)	Tmax (h)	Fixation protéique (%)	Élimination	T1/2 (h)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 % rein 80 % conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 % rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 % rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 % rein	1-2 (15-20 intracell.)
Zalcitabine	90 (S)	1	< 5	80 % rein	1,5-2,5 (4-8 intracell.)
Abacavir	75 (S)	1		< 5 % rein + enz hépatiques	0,8-1,5 (3 intracell.)

Tenofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 % rein	14 (30 intracell.)
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 % rein +CYP	30
Éfavirenz	50 (S)	2-5	99.5	< 1 % rein +CYP	50
Indinavir	60 (A)	1	60	10 % rein + CYP3A	1.5-2
Nelfinavir	60-80 (R)	3	98	< 5 % rein + CYP3A + CYP2C19	5-7
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 % rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 % rein + CYP3A	5
Lopinavir/r	(R)	5	99	< 5 % rein + CYP3A	
Amprénavir	30-90 (S)	2	90	< 5 % rein + CYP3A	7-12

S : repas sans effet cliniquement significatif; R : le repas augmente la biodisponibilité; A : à jeûn (le repas diminue la biodisponibilité).

– les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) dont la demi-vie est courte (2-9 h). L'élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes P-4503A (CYP3A), pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (*voir plus loin*). Le nelfinavir est en outre métabolisé par le CYP2C19 qui produit un métabolite actif (M8) dont les concentrations représentent environ un tiers des concentrations de nelfinavir chez les patients métaboliseurs rapides mais ne sont pas détectables chez les patients ayant un polymorphisme génétique (métaboliseurs lents) ou une insuffisance hépatique. Le nelfinavir et le ritonavir sont par ailleurs inducteurs enzymatiques (*voir plus loin*, Interactions).

- Les INN et les IP ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité qui explique que l'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à l'augmentation posologique. On estime que l'équilibre est en général atteint au bout de 15 jours de traitement.

- Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A ; administré à faible dose (100 mg 2 fois par jour) avec d'autres IP, il en augmente de façon importante les concentrations, ce qui permet d'augmenter l'efficacité et de simplifier la posologie (*voir plus loin*, Interactions).

- Du fait de leur longue demi-vie, et pour certains de modifications de la formulation galénique, certains ATRV peuvent être administrés en 1 prise par jour.

Sources de variabilité

Un certain nombre de situations physiopathologiques particulières entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques.

Âge (nouveau-né, enfant) et grossesse

Voir Chapitres 17 et 18.

Insuffisance rénale et hémodialyse

Les adaptations de posologie proposées pour les IN sont regroupées dans le tableau 9-IV.

Les INN et les IP étant éliminés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont telles (fixation protéique élevée, volume de distribution important) que l'épuration par une séance d'hémodialyse modifie peu les concentrations sauf pour la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance.

Insuffisance hépatique

Les ATRV qui nécessitent une adaptation de posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sont regroupés dans le tableau 9-V. Compte tenu de la variabilité, un suivi thérapeutique est recommandé [17]. En l'absence d'étude, certaines molécules sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Tableau 9-IV Adaptations de posologie des INTI
et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés
	> 50	26-49	10-25	< 10	
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h
Lamivudine	150 mg/12 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 25 à 50 mg/24 h		
Stavudine					
60 kg	40 mg/12 h	40 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h
< 60 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h
Didanosine					
60 kg	200 mg/24 h	200 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h
< 60 kg	125 mg/12 h	125 mg/24 h	50 mg/24 h	50 mg/24 h	50 mg/24 h
Zalcitabine	0,75 mg/8 h	0,75 mg/12 h	0,75 mg/12 h	0,75 mg/24 h	0,75 mg/24 h
Ténofovir	300 mg/24 h	Contre-indication			

Tableau 9-V Antirétroviraux éliminés par le foie et adaptation de posologie recommandée en fonction de la gravité de l'atteinte hépatique

	Degré d'insuffisance hépatique		
	Léger	Modéré	Sévère
Zidovudine	Suivi de la tolérance, paramètres hématologiques, STP si nécessaire		
Abacavir	300 mg x 2	À éviter	Contre-indiqué
Névirapine	200 mg x 2	Risque d'accumulation, STP	
Éfavirenz	STP		Contre-indiqué
Indinavir	600 mg toutes les 8 h + STP		?; STP
Nelfinavir	STP recommandé		
Ritonavir	STP	STP	Contre-indiqué
Lopinavir/r	STP	STP	Contre-indiqué
Amprénavir	Posologie inchangée STP	+450 mg x 2 + STP	300 mg x 2 + STP
?: absence de recommandation; STP : suivi thérapeutique pharmacologique.			

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Généralités

Les caractéristiques pharmacologiques des antirétroviraux font que des interactions pharmacodynamiques (effet des médicaments sur un organe cible) ou pharmacocinétiques (effet de l'organisme sur les concentrations du médicament) sont susceptibles de survenir lorsqu'ils sont associés entre eux [18, 19].

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INN et les IP, métabolisés par les cytochromes P-450, en particulier l'isoforme 3A4 (CYP 3A4). Du fait de l'affinité importante des IP pour ce CYP, ils ont des propriétés inhibitrices importantes. Le nelfinavir est également métabolisé par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent des autres IP. Enfin, la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir et le nelfinavir sont également inducteurs enzymatiques du CYP, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades polytraités.

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés, sont résumés ci-dessous :

- *inhibition enzymatique* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux

médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'efficacité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont l'itraconazole et le kétoconazole, les macrolides antibactériens (érythromycine). *Parmi les antirétroviraux, le ritonavir est l'inhibiteur le plus puissant du CYP3A. L'indinavir, le nelfinavir, l'amprénavir et probablement le lopinavir/r ont une puissance inhibitrice en général moindre ; le saquinavir est probablement l'inhibiteur le moins puissant. Le ritonavir reste un inhibiteur puissant même à faible dose ;*

– *induction enzymatique* : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments). Puisqu'elle nécessite une synthèse de protéine, elle est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'efficacité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée. Les principaux médicaments inducteurs enzymatiques sont la rifampicine (le plus puissant), la rifabutine, le phénobarbital et la phénytoïne et, dans le domaine des antirétroviraux, la névirapine, l'éfavirenz, le ritonavir et le nelfinavir.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions INN-IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INN, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. Il a été proposé récemment d'associer du ritonavir ; c'est par exemple le but recherché de l'association éfavirenz + saquinavir + ritonavir ou éfavirenz + amprénavir + ritonavir. Les posologies à utiliser figurent dans le tableau 9-VI.

Interactions entre IP

• **Place du ritonavir**

Le ritonavir est utilisé en thérapeutique pour augmenter les concentrations de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé [20]. Le ritonavir administré par voie orale inhibe aussi bien le CYP3A intestinal qu'hépatique. L'augmentation des AUC est d'autant plus élevée que l'effet de premier passage des médicaments associés est important (exemple : saquinavir et lopinavir). À l'inverse, pour les médicaments dont le métabolisme intestinal est probablement lent (indinavir, amprénavir), l'effet de l'inhibition est majoritairement hépatique, avec pour conséquence une diminution de la clairance et donc un allongement de la demi-vie conduisant à une augmentation des concentrations résiduelles et à un moindre

degré de l'AUC. Dans tous les cas, l'association d'un IP avec une faible dose de ritonavir permet d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI90 des virus sensibles, permettant de diminuer la posologie de l'IP, ou d'obtenir des concentrations qui restent supérieures à l'CI90 de virus mutés en augmentant ainsi l'efficacité virologique. En raison de la variabilité de ces effets, les posologies optimales sont à évaluer et le rôle du suivi thérapeutique est important. Cependant, ces associations nécessitent une surveillance accrue des effets indésirables, particulièrement avec l'indinavir pour lequel la fréquence des lithiases urinaires est plus importante quand il est associé au ritonavir [21].

Les principales associations utilisées, ainsi que les concentrations obtenues, sont résumées dans le tableau 9-VI.

• Associations d'IP

Dans certaines situations, le clinicien peut être amené à associer plusieurs IP.

Chez les malades en échec virologique après au moins deux IP et un INN, inclus dans l'essai PUZZLE 1-ANRS 104, l'administration d'amprénavir (600 mg x 2/j) + lopinavir/r (400 mg/100 mg x 2/j) associée à une dose supplémentaire de ritonavir de 100 mg x 2/j (soit au total 400 mg/j) entraîne une diminution de la charge virale de 2,5 log copies/ml à 26 semaines, alors que la diminution est de 1,5 log copies/ml chez ceux n'ayant pas reçu de ritonavir additionnel (soit au total 200 mg/j) [22]. Ces résultats ont été obtenus malgré une interaction pharmacocinétique négative entre l'amprénavir et le lopinavir (les concentrations d'amprénavir étant plus faibles après association avec lopinavir/r qu'avec ritonavir seul). Ces résultats suggèrent que, lorsqu'une association d'amprénavir et de lopinavir/r est prescrite chez un patient, une dose additionnelle de ritonavir (100 mg x 2) lui soit systématiquement associée.

La prescription d'autres associations d'IP doit faire l'objet d'un suivi pharmacovirologique fréquent, pour apprécier l'efficacité compte tenu des interactions possibles et non prévisibles.

Tableau 9-VI Concentrations résiduelles (Cmin) obtenues lors de l'association des IP avec une faible dose de ritonavir (RTV)

		Posologie journalière recommandée en début de traitement (mg)		Zone (ou moyenne) des concentrations résiduelles habituellement observées (ng/ml = µg/l)
		IP	RTV	
Amprénavir	seul	1 200 x 2		300
	+ RTV	600 x 2	100 x 2	1 000-2 500
	+ RTV + EFV/NVP	600 x 2	100 x 2	800-2 500
Indinavir	seul	800 x 3		160
	+ RTV	400 à 800 x 2	100 x 2	500-1400 (très grande variabilité)
	+ RTV + EFV/NVP	400 à 800 x 2	100 x 2	
Lopinavir /RTV	seul	400/100 x 2		3 900 ± 2 100
	+ EFV/NVP	533/133 x 2		
Nelfinavir	seul	1 250 x 2		1 000 à 3 000 (+ M8 300 à 1 000)
	+ RTV	1 250 x 2	100 x 2	1 500 (+ M8 1 000)
	+ EFV/NVP	1 250 x 2		absence d'interaction
Saquinavir (SOG)	seul	1 200 x 3		216
	+ RTV	400 x 2	400 x 2	320-1 700
	+ RTV + EFV/NVP	ou 600-1 000 x 2 400 à 1 000 x 2	100 x 2 100 x 2	
Atazanavir(1)	seul	400 x 1		2 500
	+RTV	non évalué		
	+EFV/NVP	non recommandé		

(1) En cours d'essais cliniques.

Interactions avec d'autres médicaments

Effet des IP sur d' autres médicaments

• Les associations d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doivent être évitées. La liste des médicaments métabolisés par le CYP figure en tableau 9-VII. Pour mémoire, citons les recommandations suivantes :

- les IP sont contre-indiqués avec cizapride, astémizole, pimozide, terfénadine (retirée du marché en France) compte tenu du risque de torsades de pointe et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme) ;
- il y a lieu d'éviter d'associer les IP aux statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine, cérvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse ; par contre l'association avec la pravastatine, non métabolisée par le CYP3A4, est possible.

- L'effet inducteur de certaines IP diminue les concentrations :
 - d'éthinyl-œstradiol pouvant diminuer l'efficacité de la contraception orale (*voir Chapitre 19*) ;
 - de méthadone avec le risque de survenue de syndrome de manque ; un suivi thérapeutique adapté est conseillé.

Tableau 9-VII Substrats métabolisés totalement ou partiellement par le cytochrome P4503A, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Antirétroviraux</i> :
Névirapine, éfavirenz, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprénavir, delavirdine • <i>Inhibiteurs calciques dihydropyridines</i> :
Amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine • <i>Inhibiteurs calciques autres</i> :
Bépridil, diltiazem, vérapamil • <i>Autres cardiovasculaires</i> :
Amiodarone, lidocaïne, quinidine • <i>Psychotropes</i> :
Alprazolam, midazolam, triazolam, diazépam, imipramine, amphétamines (dont MDMA = ecstasy), buprénorphine • <i>Hypolipémiants</i> :
Atorvastatine, lovastatine, simvastatine • <i>Anti-infectieux</i> :
Clarithromycine, érythromycine, clindamycine, dapsonne, itraconazole, kétoconazole, miconazole • <i>Immunosuppresseurs</i>
Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus • <i>Autres</i> :
Asthémizole, carbamazépine, cisapride, corticostéroïdes, dihydroergotamine, éthiniloestradiol, fentanyl, progestérone, quinine, sildénafil, tamoxifène, terfénadine, testostérone, warfarine |
|---|

Effet de certains médicaments sur les IP

L'association d'IP avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs puissants peut conduire à des modifications de concentrations et d'exposition rendant l'IP inefficace ou mal toléré. Ainsi la rifampicine est contre-indiquée avec les IP, car la diminution de leur concentration est telle qu'elle est inférieure à la CI90. Les associations avec la rifabutine ou les antiépileptiques justifient un suivi thérapeutique. Les antifongiques et macrolides ont des propriétés inhibitrices du CYP3A, conduisant à une augmentation des concentrations des IP associées, justifiant là encore un suivi thérapeutique.

Liste exhaustive des interactions avec les ATRV

Pour une revue exhaustive des interactions décrites dans la littérature ou les dossiers d'enregistrement, nous renvoyons à des ouvrages tels que Dariosecq et al. [23] ou à des bases de données sur Internet telles que www.hiv-druginteractions.org.

INDICATIONS DE LA PRESCRIPTION DE DOSAGES PLASMATIQUES

Antirétroviraux

- Les IN phosphorylés dans la cellule et éliminés par voie rénale sont peu concernés par le suivi thérapeutique. En cas d'insuffisance rénale, la prescription d'un dosage plasmatique permet de vérifier l'adéquation de l'adaptation posologique.
- Le suivi thérapeutique pharmacologique des IP et des INN est recommandé dans certaines situations (*voir plus bas*).
- Les médicaments associés (anti-infectieux, antiépileptiques, méthadone...) peuvent également relever d'un dosage.

Indications

Initiation du traitement

Il n'y a pas à ce jour d'indication à la prescription de dosage systématique d'INN ou d'IP en début de traitement. Cependant, certaines situations particulières justifient une mesure des concentrations en vue d'une adaptation de posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité.

Ainsi, la réalisation d'un dosage précoce est recommandée :

- en cas d'interactions médicamenteuses attendues entre IP et INN et dans les multithérapies complexes ;

- chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique et chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases ;
- chez le patient âgé et lors d'index de masse corporelle faible ou élevé ;
- chez le nouveau-né ou l'enfant (*voir Chapitre spécifique*) ;
- en cas d'infections opportunistes associées traitées (tuberculose, mycobactériose...) ;
- lors de la prescription de schémas posologiques simplifiés pour favoriser l'observance (par exemple administration en une prise par jour). Il y a lieu de vérifier que les concentrations résiduelles sont dans la fenêtre thérapeutique.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée, en cas d'échec virologique précoce, lorsque la réduction de la charge virale est non optimale (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable.

Une augmentation de la posologie de l'IP à ce stade précoce peut majorer la concentration plasmatique de l'IP permettant une inhibition virale optimale sans changer le traitement.

Cependant, en cas d'échec virologique durable, l'intérêt d'une adaptation de posologie est limité par rapport à celui des tests génotypiques de résistance, à la recherche de mutations de résistance.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée en cas de toxicité, même s'il est parfois difficile d'effectuer un prélèvement au moment de la survenue de l'effet indésirable. Néanmoins, même à distance de l'événement, des concentrations élevées peuvent être prédictives d'intolérance. À long terme, des concentrations trop élevées pourraient entraîner plus fréquemment des désordres métaboliques.

Réalisation des prélèvements

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. *La mesure de la concentration résiduelle (C_{min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.* Un prélèvement au moment du « pic » de concentration sera effectué lorsque l'on suspecte une malabsorption de la molécule ou des difficultés d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion sera réalisé quel que soit l'horaire de la dernière prise (si < 24 h).

En début de traitement, les prélèvements seront réalisés à l'état d'équilibre, soit entre J15 et M1 pour les IP et l'éfavirenz et à M1 pour la névirapine.

L'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement.

Dosage et contrôle de qualité

Les dosages des antirétroviraux sont réalisés au mieux sur plasma (ou à défaut sur sérum). Ils nécessitent des techniques analytiques suffisamment sensibles, permettant la mesure de concentrations faibles, et spécifiques, permettant de séparer le médicament à doser de substances endogènes, de ses métabolites et d'autres médicaments administrés simultanément. En l'absence de techniques immuno-enzymologiques facilement automatisables, ce sont des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance – CLHP) qui sont utilisées. Certaines techniques permettent un dosage simultané de plusieurs antirétroviraux. Compte tenu de cette spécificité technique, tous les laboratoires ne peuvent pas doser tous les antirétroviraux.

Aucun dosage d'antirétroviral n'est à ce jour inscrit à la nomenclature des actes biologiques, donc pris en charge par les caisses d'assurance maladie. Il ne peut donc pas être remboursé s'il est effectué chez un patient ambulatoire. L'activité est codifiée en BHN ; les dosages réalisés en CLHP sont classiquement codifiés BHN120.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux prérequis indispensables :

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'une livraison à l'autre. Les pesées doivent être rigoureuses et il y a lieu, le cas échéant, de tenir compte du rapport des poids moléculaires sel/base ainsi que du degré d'hydratation de la molécule ;

- la participation à un contrôle de qualité externe. L'ANRS a créé un groupe de travail sur la pharmacologie des antirétroviraux dans le cadre de l'AC5 ; une des premières missions de ce groupe a été de mettre en place un contrôle de qualité externe qui est désormais fonctionnel. L'essai Cophar I (ANRS 102) a montré qu'il était possible d'avoir une variabilité interlaboratoire inférieure à 15 % pour les dosages d'indinavir et de nelfinavir avec une participation de 12 laboratoires [24].

Le résultat doit être rendu pour que l'adaptation posologique éventuelle soit réalisée pour la consultation du mois suivant, soit en général dans les 15 jours. Il n'y a pas d'indication à demander un dosage « en urgence ».

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des analogues nucléosidiques est désormais disponible dans un laboratoire à visée de recherche. L'intérêt clinique de ces dosages doit être évalué.

Interprétation dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire

L'interprétation des résultats des concentrations n'est pas toujours facile, ce d'autant qu'une zone précise de concentrations « efficaces » mais non toxiques n'a pu être définie à l'heure actuelle. Le tableau 9-VIII résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage.

Tableau 9-VIII Zone de concentrations plasmatiques résiduelles des INNTI et IP habituellement efficaces sur virus sensible et bien tolérées

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles (Cmin) (ng/ml)
Névirapine	3 000-8 000
Éfavirenz	1 100-5 000
Indinavir	150-800
Nelfinavir	1 000-4 000
Saquinavir	375-3 000
Amprénavir	375-3 000
Lopinavir/r	3 000-8 000 (concentration lopinavir)

L'analyse des concentrations doit être plurifactorielle. Elle prendra en compte les caractéristiques du patient, l'histoire de sa maladie, son statut immuno-virologique (évolution de sa charge virale et de ses CD4, résultat du génotype de résistance si besoin...), ses difficultés d'observance, la succession des traitements antirétroviraux administrés, l'efficacité et la tolérance du traitement, les caractéristiques pharmacocinétiques propres à chaque antirétroviral et celles des traitements associés. Comme cela existe dans certains centres, c'est à partir de discussions pluridisciplinaires associant à l'équipe médicale, un virologue et un pharmacologue que doit s'effectuer l'optimisation du traitement pour un patient donné.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • L'association d'une IP avec une faible dose de ritonavir, permet d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI90 des virus sensibles et donc de diminuer la posologie de l'IP. • Le suivi thérapeutique pharmacologique des IP et des INN est recommandé dans certaines situations. • Il n'y a pas à ce jour d'indication à la prescription de dosage systématique en début de traitement. • Une augmentation de la posologie de l'IP en cas d'échec précoce peut majorer 	

<p>la concentration plasmatique de l'IP permet tant une inhibition virale optimale sans changer le traitement.</p> <ul style="list-style-type: none">• Certaines situations particulières justifient une adaptation de posologie précoce au vu de la mesure des concentrations (interactions médicamenteuses, insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB, enfant, sujet âgé par exemple).• La mesure de la concentration résiduelle (Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.	

Abréviations

AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps; reflète l'exposition au médicament.

CI : concentration inhibitrice; CI50, CI90, CI95 : concentrations qui inhibent in vitro respectivement 50, 90 ou 95% de la réplication virale. Elle est d'autant plus élevée que le virus est résistant (apparition de mutations). En pratique, sa détermination est complexe.

Cmax : concentration maximale.

Cmin : concentration résiduelle mesurée avant la prise du médicament (peut être légèrement différente de la concentration minimale si l'absorption est lente).

CYP : cytochrome P-450; le CYP3A4 est quantitativement le plus important aux niveaux hépatique et intestinal.

EC : concentration efficace in vivo; EC50: concentration à laquelle la charge virale diminue de 50% chez un patient.

QI : quotient inhibiteur; rapport Cmin / CI50 ou 90.

STP : suivi thérapeutique pharmacologique (ou dosage des médicaments).

Tmax : temps après la prise d'un médicament correspondant à la concentration maximale.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACK D.J., KHOO S.H., GIBBONS S.E. et al. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 51 : 301-308.
2. BACK D., GATTI G., FLETCHER C. et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection : current status and future directions. *AIDS* 2002 ; 16 : S5-S37.
3. FLETCHER C.V., KAWLE S.P., KAKUDA T.N. et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons. *AIDS* 2000 ; 14 : 2137-2144.
4. MONTANER J., REISS P., COOPER D. et al. A randomized doubleblind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA* 1998 ; 279 : 930-937.
5. VELDKAMP A., HOETELMANS R., BEIJNEN J. et al. High exposure to nevirapine is associated with higher initial HIV-1 clearance rate, a higher likelihood to reach undetectability and prolonged suppression of HIV replication. *Eur Conf on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection*. Lisbonne 1999, abstract 239.

6. MARZOLINI C., TELENTI A., DECOSTERD L.A. et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2001, 15 : 71-75.
7. MELLORS J., VAIDA F., BENNETT K. et al for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz Hypersusceptibility Improves Virologic Response to Multidrug Salvage Regimens in ACTG 398. CROI 2002, abstract 45.
8. BURGER D.M., HUGEN P.W.H., DROSTE J et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir in treatment-naive patients improves therapeutic outcome after one year : results from Athena. Program and abstracts of the 2nd int workshop on clinical pharmacology of HIV therapy 2001, abstract 6.2a.
9. BURGER D.M., HUGEN P.W.H., DROSTE J. et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir 1250 mg BID in treatment-naive patients improves therapeutic outcome after one year : results from Athena. Program and abstracts of the 2nd int workshop on clinical pharmacology of HIV therapy 2001, abstract 6.2b.
10. GARRAFFO R., DURANT J., CLEVENBERGH P. et al. Relevance of protease inhibitor plasma levels in patients treated with genotypic adapted therapy : pharmacological data of viradapt study. *Antiviral Therapy* 1999 ; 4 : 75.
11. CLEVENBERGH P., GARRAFFO R., DURANT J. et al. PharmAdapt : a prospective multicenter randomized controlled trial to evaluate the usefulness of protease inhibitor therapeutic drug monitoring : 12 weeks results. 2nd int workshop on clinical pharmacology of HIV therapy 2001, abstract 6.1.
12. GOUJARD C., LEGRAND M., DUVAL X. et al. Concentrations plasmatiques d'indinavir, de nelfinavir et de son métabolite M8 chez des patients en succès virologique : essai COPHAR1-ANRS102. 1^{res} journées ANRS 16-17 mai 2002.
13. DIELEMAN J.P., GYSSENS I.C., VAN DER ENDE et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999 ; 13 : 473-478.
14. TRELUYER J.M. Indications du dosage des antirétroviraux. Atelier suivi thérapeutique des antirétroviraux. Congrès de la Société française de Pharmacologie. Rennes 2002.
15. MOLLA A., VASAVANONDA S., KUMAR G. et al. Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology* 1998 ; 250 : 255-262.
16. BECKER S., FISCHER A., FLEXNER C. et al. Pharmacokinetic parameters of protease inhibitors and the Cmin/IC50 ratio : call for a consensus. *J AIDS* 2001 ; 27 : 210-211.
17. KHALIQ Y., GALLICANO K., SEGUIN I. et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 : 108-115.

18. BARRY M., MULCAHY F., MERRY C. et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999 ; 36 : 289-304.
19. DRESSER G.K., SPENCE J.D., BAILEY D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000 ; 38 : 41-57.
20. MOYLE G.J., BACK D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV medicine* 2001 ; 2 : 105-113.
21. LAMOTTE C., PEYTAVIN G., PERRE P. et al. Increasing adverse events with indinavir dosages and plasma concentrations in four different ritonavir-indinavir containing regimens in HIV-infected patients. CROI 2001, abstract 738.
22. RAGUIN G., TABURET A.M., CHENE G. et al. Essai Puzzle. 1^{res} journées ANRS 16-17 mai 2002.
23. DARIOSECQ J.M., TABURET A.M., GIRARD P.M. *Infection VIH-Mémento thérapeutique* 2001. Paris, Doin, 2001.
24. LEGRAND M., GOJJARD C., MENTRE F. et al. Indinavir, nelfinavir and M8 metabolite concentrations in HIV-infected patients with sustained virological response on HAART. SFP Rennes 2002, abstract 342.

Tableau 8-I Essais prospectifs d'évaluation des tests génotypiques et phénotypiques de résistance

Essai	Plan d'étude	Nombre de patients par bras	Durée de suivi (semaines)	ARN-VIH à l'inclusion (log c/ml)	CD4 à l'inclusion (cellules/mm ³)	Patients en échec de 1er IP (%)	Résultats (Critère principal en ITT)	p
VIRADAPT [1]	G vs PC	65/43	24	4,8	210	40	Δ CV à S12 = -1,04 log vs 0,46 log Δ CV à S24 = -1,15 log vs 0,67 log	0,01
GART[2]	G + AE vs PC	78/75	8	4,4	229	48	Δ CV S4-S8 = -1,19 log vs 0,61 log	< 0,001
KAISER [3]	P vs PC	54/61	12	4,7	250	25	Δ CV à S12 = -0,2 log vs 0,41 log	NS
VIRA3001 [4]	P vs PC	144/130	16	4,0	340	100	< 400 c/ml = 45 % vs 34 %	0,079
NARVAL [5]	P vs G vs PC	192/190/159	12	4,3	280	32	< 200 c/ml à S12 = 35 % vs 44 % vs 36 %	PvsPC 0,91 GvsPC 0,09 PvsG 0,09
HAVANA [6]	G (\pm AE) vs PC (\pm AE)	165/161	24	4,0	387	20	< 400 c/ml à S24 = 58% vs 42%	< 0,01
ARGENTA [7]	G + AE vs PC + AE	85/89	12	4,3	265	47	< 500 c/ml à S12 = 27% vs 12% S24 =48% vs 36%	0,02 0,47
CCTG 375 [8]	P vs PC	119/119	24	4,1	302	70	< 400 c/ml =48% vs 48% Δ CV à S24 =-0,71 log vs 0,69 log	NS

AE : avis d'expert ; CV : charge virale ; G : test génotypique ; ITT : intention de traiter ; PC : pratique clinique ; P : test phénotypique ; vs : versus.

Tableau 8-II Interprétation du génotype :
inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
Groupe ANRS-AC11 Résistance (version 03/2002)

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
AZT	<ul style="list-style-type: none"> • T215Y/F • > 2 mutations parmi: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E • Q151M • Insertion au codon 69 	
3TC	<ul style="list-style-type: none"> • M184V/I • Insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • Q151M
ddl	<ul style="list-style-type: none"> • L74V • > 2 TAMs dont T215Y/F • Q151M • Insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R
ddC(1)	<ul style="list-style-type: none"> • T69D/N/S • Q151M • Insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R
d4T	<ul style="list-style-type: none"> • V75M/S/A/T • T215Y/F • Q151M • Insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • L210W et au moins 2 parmi: M41L, D67N, K70R, K219Q/E
ABC	<ul style="list-style-type: none"> • > 5 mutations parmi: M41L, K65R, D67N, K70R, L74V, Y115F, M184V/I, L210W, T215Y/F, 219Q/E • Q151M • Insertion au codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 ou 5 mutations parmi: M41L, K65R, D67N, K70R, L74V, Y115F, M184V/I, L210W, T215Y/F, 219Q/E
TDF	<ul style="list-style-type: none"> • Insertion au codon 69 • 3 TAMs dont M41L ou L210W 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R

(1 Manque de données sur la résistance à la ddC si présence de mutations de résistance aux analogues nucléosidiques.

TAM (Thymide-associated-mutations) = M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E.

AZT : zidovudine ; 3TC : lamivudine ; ddl : didanosine ; ddC : zalcitabine ; d4T : stavudine ; ABC : abacavir ; TDF : ténofovir.

Tableau 8-III Interprétation du génotype : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
 Groupe ANRS-AC11 Résistance (version 03/2002)

	Mutations associées à la résistance
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103N • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103N • V106A • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V
DLV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103N • V106A • Y181C • Y188C/L • G190E • P236L
EFV : éfavirenz ; NVP : névirapine ; DLV : delavirdine.	

Tableau 8-IV Interprétation du génotype : inhibiteurs de protéase
 Groupe ANRS-AC11 Résistance (version 03/2002)

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à une résistance possible
IDV	<ul style="list-style-type: none"> • M46I/L • V82A/F/S/T • I84V • L90M et au moins 2 parmi : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M
SQV	<ul style="list-style-type: none"> • G48V • I84V • L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T et au moins 2 parmi I54V/L, A71V/T, G73S, V77I
NFV	<ul style="list-style-type: none"> • D30N • I84V • N88S/D 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T et au moins 2 parmi : M36I, M46I/L, A71V/T, V77I

	<ul style="list-style-type: none"> • L90M 	
RTV	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T • I84V 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M et au moins 2 parmi : K20M/R, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I54L/V, A71V/T, V77I
APV	<ul style="list-style-type: none"> • I50V • > 3 mutations parmi : L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, G73S, V82A/ F/I/T/S, I84V, L90M 	
APV/r	<ul style="list-style-type: none"> • I50V • > 5 mutations parmi : L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, G73S, V82A/ F/I/T/S, I84V, L90M 	
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> • > 7 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 ou 7 mutations parmi: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M

IDV : indinavir ; SQV : saquinavir ; NFV : nelfinavir ; RTV : ritonavir ; APV : amprénavir ; APV/r : amprénavir potentialisé par le ritonavir ; LPV/r : lopinavir potentialisé par le ritonavir.

10

Complication des traitements antirétroviraux

Les stratégies antivirales actuelles ont considérablement amélioré la morbidité et la mortalité liées à l'infection à VIH. Cependant, l'utilisation prolongée de ces médicaments expose à des effets indésirables à moyen et long termes.

Les principaux effets au long cours actuellement identifiés sont le syndrome lipodystrophique, les anomalies glucido-lipidiques avec leurs possibles conséquences cardiovasculaires, les anomalies osseuses et les atteintes mitochondriales exposant au risque d'acidose lactique.

Certains de ces effets observés sous traitement pourraient être liés à l'infection à VIH elle-même, d'autres sont liés à un médicament spécifique, à une classe thérapeutique ou à des associations entre les classes. Le plus souvent, ils dépendent du terrain génétique, d'autres facteurs liés à l'hôte tels que l'âge, le sexe, l'état endocrinien ou de facteurs associés (tabac, alcool...).

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements par la mauvaise observance qu'elle induit et parfois même de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une nouvelle réflexion sur les stratégies thérapeutiques : délai de mise en route des traitements, débat sur les traitements séquentiels, prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'historique « viral » mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire.

ANOMALIES DE REPARTITION DES GRAISSES

Définition

Ces anomalies regroupées sous le terme de lipodystrophie associent :

- une fonte adipeuse ou lipoatrophie située plus volontiers au niveau des parties périphériques du corps tels que les membres (visualisation anormale des muscles et des veines périphériques), des fesses et du visage (aspect émacié caractéristique) ;

- une hypertrophie adipeuse essentiellement au niveau du tronc : abdomen, partie supérieure du cou, du dos en « bosse de bison », augmentation du volume des seins particulièrement chez les femmes. Cette accumulation est aussi intra-abdominale, périviscérale, induisant parfois des troubles fonctionnels digestifs. On observe alors une augmentation du rapport entre le tissu adipeux périviscéral et le tissu adipeux sous-cutané.

Selon les cas, les patients présentent une forme atrophique, une forme hypertrophique, ou l'association des deux.

Épidémiologie

De nombreuses études transversales ont été réalisées, la prévalence des lipodystrophies variant entre 18 et 70 % des patients recevant un traitement antirétroviral. On estime qu'environ 50 % des patients développent une lipodystrophie après un à deux ans d'exposition à une multithérapie comportant un IP.

Dans la cohorte «Aproco », ayant inclus des patients traités en première intention par une association comprenant un IP, 54 % d'entre eux ont une anomalie clinique de lipodystrophie, dont 32 % d'atrophie et 36 % d'hypertrophie.

Il existe en revanche très peu de données d'incidence. La cohorte «Primo » retrouve une incidence cumulée de lipodystrophie de 5 % à 6 mois, 9 % à 12 mois et 26 % à 24 mois, chez des patients traités par trithérapie au cours d'une primo-infection. Une autre étude réalisée chez les patients ayant initié un premier traitement constate une incidence de lipodystrophie de 11,7 % patients-année dont 9,2 % de forme atrophique et 7,7 % hypertrophique.

De nombreux facteurs favorisant l'apparition de lipodystrophie ont été discutés, dont certains concordent entre les études. L'âge, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux sont le plus souvent retrouvés. Certains traitements sont à l'origine d'un risque de lipodystrophie significativement plus élevé. Parmi les données observationnelles obtenues, il existe une augmentation du risque d'atrophie liée à la d4T et du risque d'obésité tronculaire liée aux IP. En réalité, il existe probablement une hiérarchie des risques parmi les IN et parmi les IP, dont la complexité d'analyse est liée au fait que ces molécules sont associées entre elles.

De fait, la lipodystrophie est la conséquence de l'effet synergique de plusieurs classes médicamenteuses : certains IP inhibant la différenciation adipocytaire et induisant un blocage de la maturation des adipocytes ; certains IN induisant une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. La différence de sensibilité des adipocytes périphériques et centraux à ces mécanismes explique l'aspect de redistribution des graisses. L'insulinorésistance induite par les IP majore cette différence.

Une étude cas-témoin internationale a été réalisée en 2001 pour définir des critères consensuels de lipodystrophie. Cette définition prend en compte : le sexe, l'âge, le statut clinique et l'ancienneté de l'infection à VIH, le rapport taille/hanche, le taux de cholestérol HDL, le trou anionique, le rapport graisse viscérale sur graisse sous-cutanée, le rapport graisse du tronc sur graisse des membres et le pourcentage de graisse des jambes. Elle aboutit à un score final qui permet une définition opérationnelle de la lipodystrophie. Cette définition a en fait peu d'intérêt clinique mais elle doit servir à l'évaluation d'interventions thérapeutiques et permettre de comparer des études entre elles.

Prise en charge des patients

Patients et médecins doivent être informés du risque de modification du schéma corporel sous traitement. L'information des patients est importante pour anticiper sur les problèmes d'adhésion thérapeutique et pour proposer des mesures préventives.

Diagnostic de lipodystrophie

L'examen clinique est essentiel pour l'évaluation de ces anomalies. La surveillance du poids, la mesure du tour de taille et du tour de hanches, ainsi que du tour de poitrine chez la femme, sont les seules mesures réalisables facilement en pratique. L'imagerie abdominale sous forme d'une coupe de TDM en L4 permet la mesure quantitative du rapport du tissu adipeux sous-cutané abdominal sur le tissu adipeux péri-viscéral. Seul, le DEXA-scan permet une évaluation fiable de la répartition des graisses de l'organisme. Cependant, la pratique systématique de ces examens pour évaluer la lipodystrophie n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

Conduite à tenir devant une lipodystrophie

Elle devra bien entendu tenir compte de l'**histoire du patient** : état nutritionnel préalable, antécédents familiaux de troubles métaboliques, histoire de la maladie VIH et historique des antirétroviraux (efficacité, toxicité) pour connaître les options thérapeutiques éventuelles.

Les **règles hygiéno-diététiques** sont importantes à formuler au patient atteint et à son entourage. En présence d'une hypertrophie tronculaire, on conseillera un

régime normo-calorique, pauvre en sucres rapides et en graisses animales, et la pratique d'exercice physique pluri-hebdomadaire.

La **modification du traitement antirétroviral** se discute au cas par cas. L'hypothèse initiale de la responsabilité des IP dans les anomalies de répartition des graisses a conduit à proposer de substituer les IP par des IN ou des INN. Ces premiers essais de « switch » ne sont pas réellement convaincants.

L'hypertrophie tronculaire et la gynécomastie répondent souvent à l'arrêt de l'IP. En ce qui concerne la lipoatrophie, les choses sont plus complexes, que ce soit en termes de relais entre les familles d'antirétroviraux ou à l'intérieur d'une même famille. Bien qu'une évaluation subjective ait laissé croire que la substitution de l'IP par la névirapine ou l'abacavir apporte une régression de certains symptômes, les études utilisant des critères objectifs n'ont pas montré de régression importante des anomalies. S'il est peu probable que ces substitutions permettent la régression des lipodystrophies, il est possible que certaines puissent améliorer les troubles biologiques associés ou prévenir l'aggravation d'une lipoatrophie débutante. Les données préliminaires sur les lipoatrophies associées aux IN justifient que des études cliniques soient réalisées sur la substitution des IN entre eux ou par d'autres classes thérapeutiques.

Aucune thérapeutique adjuvante n'a fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de stéroïdes anabolisants présente le risque de voir augmenter l'obésité tronculaire. L'hormone de croissance diminue le tissu adipeux viscéral et augmente la masse maigre mais son utilisation peut aggraver l'atrophie périphérique et induire des hyperglycémies. Enfin, les thiazolidinediones, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant un effet sur les facteurs de transcription de l'insuline et donc sur la différenciation adipocytaire, pourraient avoir un effet bénéfique sur les lipoatrophies ; leur évaluation est en cours mais les résultats d'une première étude préliminaire ne sont pas concluants.

Des interventions réparatrices sont possibles. En ce qui concerne l'atrophie graisseuse, c'est surtout l'atrophie du visage, en particulier des régions jugale et temporale, qui peut être corrigée. Plus rarement, l'accumulation graisseuse peut faire l'objet de remodelage par lipoaspiration.

Autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure ou technique de Coleman

Il s'agit de prélever la graisse du patient à un endroit où elle est normale ou excédentaire. Cette graisse, après traitement spécifique, est réinjectée au cours d'une intervention chirurgicale dans les zones atrophiées, sous anesthésie locale ou générale. Elle nécessite une quantité suffisante de graisse à prélever lorsque l'on réinjecte les zones du visage.

L'expérience acquise chez les patients infectés par le VIH permet de considérer que cette technique donne satisfaction à la majorité des patients et que le comblement se maintient au-delà d'un an sans qu'aucune complication n'ait été notée dans une première série de 200 patients.

L'acte chirurgical devrait être inscrit prochainement à la nomenclature générale des actes professionnels, permettant la prise en charge par les organismes de couverture sociale. Dans l'attente, une prise en charge par l'assurance maladie est possible par cotation de l'acte par analogie avec des pathologies déjà référencées.

Produits de comblement

De nombreux produits de comblement biodégradables ou non existent. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques provoquant une néocollagénose. Il est nécessaire, avec les produits biodégradables, de réaliser des injections itératives, à intervalles réguliers et variables de trois mois à un an ou plus en fonction des produits utilisés. Pour les implants de produits non dégradables, le risque d'intolérance est plus grand et il existe un risque d'allergie aux produits d'origine animale. Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (Certification européenne, soit un équivalent d'AMM). Ces produits n'ont à ce jour qu'une autorisation dans le comblement de rides. Un dossier d'enregistrement a été déposé pour un seul d'entre eux (New fill®) à ce jour dans l'indication des lipodystrophies.

Indications respectives des différentes techniques disponibles

L'autogreffe adipeuse présente les avantages suivants : elle permet de remplacer le manque de graisse par un tissu identique et il n'y a pas de risque d'allergie ou d'intolérance. Il existe une possibilité d'utiliser des volumes plus importants que les produits de comblement en gardant la possibilité de retouche en ajout ou en retrait. Par contre, elle nécessite une hospitalisation et le plus souvent une anesthésie générale. Elle est limitée par la quantité de graisse prélevable et par le faible nombre de praticiens connaissant la technique.

En ce qui concerne les produits de comblement, l'avantage principal est la simplicité technique, autorisant la réalisation au cabinet d'un praticien expérimenté. Les injections peuvent être faites sans anesthésie ou avec une anesthésie locale. Par contre, les produits n'ont pas d'indication réglementaire et il existe un risque d'allergie avec les produits d'origine animale. Ils nécessitent des injections itératives pour les produits résorbables et la tolérance à long terme est incertaine pour les produits non résorbables.

Traitement des augmentations de volume graisseux

En cas d'accumulation graisseuse importante, le traitement est identique à la chirurgie plastique classique de l'obésité (plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, lipoaspiration, dermolipéctomie).

On doit signaler au patient que le risque de récurrence est a priori plus important que dans les situations habituelles. Le traitement chirurgical des surcharges de

graisse intra-abdominale ne devrait être envisagé qu'en cas de retentissement fonctionnel ou esthétique important. Peu de chirurgiens accepteront de proposer une laparotomie ou une ouverture du péritoine pour une indication esthétique.

TROUBLES METABOLIQUES

Les anomalies métaboliques associées aux antirétroviraux ont un impact important du fait de leur fréquence, de leur sévérité et des risques cardiovasculaires à long terme qu'elles font craindre. Elles concernent le métabolisme des glucides et/ou des lipides.

Anomalies du métabolisme glucidique

Épidémiologie

Vingt-sept à 30 % des patients traités présentent une intolérance au glucose et plus de 40 % ont un hyperinsulinisme risquant d'évoluer vers un diabète. Cinq à 10 % développent un diabète de type 2. Celui-ci peut varier dans le temps et devenir plus ou moins transitoirement insulino-nécessitant. L'âge, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques et l'obésité tronculaire sont des facteurs de risque d'acquisition d'un diabète de type 2.

Il est maintenant établi que les IP induisent une insulino-résistance par une action immédiate au niveau du transporteur de glucose GLUT 4 et par une action sur le tissu adipeux, qu'il existe une lipoatrophie ou une lipohypertrophie. L'indinavir est celui qui induit le plus de résistance à l'insuline.

Diagnostic

Il repose sur la mesure de la glycémie à jeun et sur la réponse à une charge orale en glucose pour le dépistage de l'intolérance au glucose (Tableau 10-I).

Tableau 10-I Définition des troubles glucidiques

Hyperinsulinisme	Insulinémie à jeun 15 mU/l <i>ou</i> Insulinémie post-charge > 52,5 mU/l (femme), > 72 mU/l (homme) Indice de HOMA > 3,5(1)
Intolérance au glucose	Glycémie à jeun (12 h) < 7 mmol/l <i>et/ou</i> Glycémie post-charge (75g) à 2 h 7,8 et < 11 mmol/l
Diabète	Glycémie à jeun (12 h) 7 mmol/l <i>et/ou</i> Glycémie post-charge (75 g) à 2 h 11 mmol/l

(1) Indice de HOMA = glycémie X insulinémie (à jeun)/22,5.

On évaluera s'il s'agit d'une anomalie glucidique isolée ou si elle s'inscrit dans le cadre du syndrome métabolique – ou syndrome X – associant une obésité tronculaire, une hypertension artérielle, une dyslipidémie (baisse du HDL cholestérol et augmentation des triglycérides) et une intolérance au glucose.

En cas de diabète, le suivi est identique à celui réalisé en dehors de la maladie VIH.

Prise en charge thérapeutique

Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Dans tous les cas, il faut préconiser une diminution des sucres rapides et une augmentation des fibres. L'exercice physique n'a d'effet sur le métabolisme glucidique que s'il est répété (30 minutes par jour) mais il a de toute façon un rôle bénéfique sur le risque cardiovasculaire. Le tabac doit être proscrit. L'hypertension artérielle doit absolument être contrôlée.

La metformine réduit la glycémie en diminuant la néoglucogenèse et en augmentant la captation périphérique du glucose. Elle est le traitement de choix du diabète de type 2 chez le patient VIH. Elle réduirait de 40 % l'adiposité viscérale. Les risques potentiels d'acidose lactique semblent modestes. Ils nécessitent cependant une surveillance biologique accrue du traitement (créatininémie, taux de bicarbonates).

Les nouveaux médicaments réduisant la glycémie, ou insulino-sensibilisateurs, tels que la rosiglitazone et la pioglitazone, semblent prometteurs. Ils se fixent sur les adipocytes, permettant un captage périphérique du glucose, une diminution des acides gras libres sanguins et une diminution de l'obésité viscérale et de l'hémoglobine A1C.

La prescription de sulfamides hypoglycémifiants n'est pas logique car ils augmentent la sécrétion d'insuline.

Anomalies du métabolisme lipidique

Épidémiologie

Quinze à 70 % des patients ont une hypertriglycéridémie (TG > 2 g/l) et 20 à 50 % une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du cholestérol LDL (> 2,2 g/l soit 5,7 mmol/l) associée ou non à une diminution du cholestérol HDL (< 0,35 g/l, soit 0,9 mmol/l). L'âge, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies lipidiques, l'existence d'un diabète et l'obésité tronculaire sont des facteurs de risque d'hyperlipidémie.

Les IP induisent une hypertriglycéridémie, conséquence d'une augmentation de la production hépatique de VLDL et d'une diminution de leur clairance périphérique (action sur la lipoprotéine lipase). L'hypercholestérolémie est moins bien expliquée, excepté l'hypercholestérolémie « d'accompagnement » des

grandes hypertriglycéridémies. L'hyperlipidémie est plus fréquente chez les patients ayant une obésité tronculaire. Certains traitements favorisent ou induisent une hypertriglycéridémie (ritonavir). L'hypertriglycéridémie des patients les plus sévèrement immunodéprimés est liée à la sécrétion de cytokines ; elle est indépendante du traitement antirétroviral et survient chez des patients amaigris.

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 h, en régime alimentaire stable. Il comporte un dosage du cholestérol total et des triglycérides. Ce bilan doit être réalisé avant toute proposition thérapeutique puis au moins 1 fois par an. Si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, le bilan lipidique comprendra une mesure du HDL et du LDL-cholestérol. Les autres explorations plus précises du profil lipidique n'ont pas d'intérêt en routine.

Prise en charge thérapeutique

Il faut rechercher des facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides, tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés, limiter les apports en graisses animales, préconiser un régime normo-calorique, favoriser l'exercice physique et proscrire le tabac.

Le traitement hypolipémiant a pour objectif de diminuer le risque cardiovasculaire ; il est donc nécessaire de réaliser une stratification de ce risque en recherchant les autres facteurs de risques, d'analyser le lien de causalité entre le traitement antirétroviral et l'apparition des troubles métaboliques. La mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par CYP450.

Le traitement d'une dyslipidémie devra, selon les cas, privilégier un éventuel changement de traitement antirétroviral ou s'attacher à traiter le trouble métabolique sans changement de traitement. L'utilisation de l'aspirine (100 mg/j) doit être envisagée en prévention secondaire et chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires.

Prise en charge de l'hypertriglycéridémie

Le risque de pancréatite est important à partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l et doit faire l'objet d'une prise en charge urgente. En dessous de 10 g/l, la prise en charge repose sur des mesures classiques (Tableau 10-II).

En cas d'hypertriglycéridémie isolée importante (> 10 g/l) un traitement par fibrates, fénofibrate (Lipanthyl®) ou gemfibrozil (Lipur®), sera institué en surveillant

régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires en raison d'un risque de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux. En cas de dyslipidémie mixte et/ou d'hypo-HDL-cholestérolémie, les statines peuvent également être utilisées.

Tableau 10-II Proposition de niveaux d'intervention pour les troubles métaboliques

Triglycérides	< 5g/l > 5g/l > 10g/l ou HDL-C < 0,35g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Fibrates
Cholestérol	LDL-C > 1,60g/l LDL-C > 1,30g/l HDL-C < 0,35g/l	Statines Statines si FR associé Fibrates
Glucose	< 1,10g/l entre 1,10 et 1,26g/l entre 1,26 et 1,40g/l > 1,40g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Metformine Avis d'un spécialiste

Prise en charge de l'hypercholestérolémie

Sa prise en charge présente quelques spécificités dues aux interférences possibles avec les traitements antirétroviraux, mais sur le fond ne diffère pas dans l'état actuel des connaissances de la prise en charge d'une hypercholestérolémie hors du contexte VIH (voir Tableau 10-II). Il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANDEM (voir Tableau 10-III).

Tableau 10-III Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol (source : AFSSAPS)

Intervention diététique	
La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de LDL-cholestérol excède: – 1,60g/l (4,1 mmol/l) – 1,30g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque ou ayant une maladie coronaire	
Intervention médicamenteuse	
	LDL-cholestérol en g/l (mM/l)
<i>Prévention primaire:</i>	
– sujets sans autre facteur de risque	> 2,20 (5,7)
– sujets ayant un autre facteur de risque	> 1,90 (4,9)
– sujets ayant deux autres facteurs de risque	> 1,60 (4,1)
– sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque	> 1,30 (3,4)
<i>Prévention secondaire:</i>	
– sujets ayant une maladie coronaire	> 1,30 (3,4)

L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du LDL-cholestérol situées au-dessous de la valeur seuil d'intervention.

Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence des hypercholestérolémies. La pravastatine (Elisor[®], Vasten[®]) est recommandée chez les patients traités du fait de l'absence d'interaction médicamenteuse connue. Son efficacité semble cependant modeste dans ce contexte et il est nécessaire de réaliser des études d'efficacité et de tolérance avec les statines chez les patients VIH traités par antirétroviraux. En présence d'une hypertriglycémie associée à une augmentation du LDL-cholestérol, comme souvent chez les diabétiques, un avis spécialisé est nécessaire vu les risques potentiels de l'association statine-fibrate.

Il semblerait par ailleurs exister des effets pléiotropiques des statines annexes des effets thérapeutiques, améliorant à long terme le pronostic cardiovasculaire indépendamment de l'effet hypolipémiant.

Modification du traitement antirétroviral

Les hypertriglycémies qui apparaissent ou se majorent sous multithérapie comportant un IP diminuent souvent à l'arrêt de l'IP. Un dosage pharmacologique de l'IP doit être réalisé car l'effet apparaît dose-dépendant pour certains IP et peut s'améliorer lors d'une diminution de posologie, en restant dans une zone d'efficacité thérapeutique. En particulier, l'arrêt du ritonavir utilisé même à faible dose peut entraîner une régression de l'hypertriglycémie.

Pour les hypercholestérolémies, l'arrêt du traitement antirétroviral permettrait le retour aux valeurs antérieures mais est rarement réalisable. Parmi les modifications possibles, la substitution de l'IP ou de l'éfavirenz par de l'abacavir ou de la névirapine entraîne une baisse du LDL-cholestérol et pour cette dernière fait remonter le HDL-cholestérol.

Risque cardiovasculaire et infection par le VIH

Les facteurs de risque d'événements cardiovasculaires majeurs sont le tabagisme actif, l'hypertension artérielle, l'élévation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, la baisse du HDL-cholestérol, le diabète sucré, l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité (en particulier l'obésité abdominale et viscérale), la sédentarité et les antécédents familiaux de maladie coronaire (Tableau 10-IV). Ces facteurs de risque sont additifs.

Les études européennes de consensus définissent des patients à haut risque d'événement cardiovasculaire, correspondant à une augmentation du risque d'au moins 20 % par décade. C'est alors que l'efficacité, la sécurité et le rapport coût-efficacité d'un traitement pharmacologique sont acceptables.

Chez le patient VIH se surajoute le rôle de l'inflammation chronique, liée au virus lui-même, entraînant une dysfonction endothéliale, c'est-à-dire un défaut de réactivité vasculaire. La recherche d'athérosclérose infraclinique par la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne est en cours d'évaluation chez les patients

VIH. Ce marqueur est considéré comme un marqueur de substitution de la maladie vasculaire.

Tableau 10-IV Facteurs de risque devant être pris en compte en dehors du LDL-cholestérol (source : AFSSAPS)

Facteurs de risque

Âge:

- homme de 45 ans ou plus
- femme de 55 ans ou plus ou ménopausée

Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :

- infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
- infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin

Tabagisme actuel

Hypertension artérielle permanente

Diabète sucré

HDL-cholestérol inférieur à 0,35g/l (0,9 mmol/l) quel que soit le sexe

Facteur protecteur

HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60g/l (1,5mM/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

L'augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde (IDM) dans la population VIH reste débattue. Le rôle éventuel du traitement antirétroviral et en particulier celui des IP n'a pas été démontré dans toutes les études. La durée du traitement par IP, l'âge, les facteurs de risque classiques, en particulier les troubles métaboliques et le tabac, semblent favoriser l'apparition d'événements cardiovasculaires à moyen terme (10 ans) chez les patients VIH. Une seule étude cas-témoin, mais avec un effectif faible, compare des patients VIH ayant ou non présenté un IDM. Les facteurs de risque les plus fréquemment rencontrés chez ceux qui présentent un IDM sont des facteurs de risques « classiques » (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, tabagisme). Une étude réalisée chez les 36 766 vétérans américains a cependant montré que le risque d'accident cardio-vasculaire avait diminué entre 1993 et 2001 de 1,6 pour 100 patients/année à 0,9 [11].

Tout médecin prenant en charge un patient infecté par le VIH doit identifier ses facteurs de risque cardiovasculaire, mesurer sa pression artérielle, son poids, évaluer les troubles glucido-lipidiques avant et après la mise en route d'un traitement antirétroviral. On distinguera les patients à haut risque d'événement cardiovasculaire (prévention secondaire et/ou plus de trois facteurs de risque cardio-vasculaire associés), à risque intermédiaire et risque faible (moins de deux

facteurs de risque). Si le patient est à risque élevé, une épreuve d'effort doit être envisagée après avis spécialisé. Pour les patients à moindre risque, l'ECG lors du bilan métabolique permettra de rechercher une ischémie myocardique silencieuse qui semble plus fréquente chez les patients VIH par rapport à la population générale.

ATTEINTE MITOCHONDRIALE ASSOCIEE AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

Les effets indésirables des IN sont pour la plupart d'entre eux secondaires à une toxicité mitochondriale, conséquence d'une inhibition de l'ADN polymérase-gamma mitochondriale. Les cellules concernées par cette toxicité s'adaptent en diminuant leur activité métabolique, en orientant leur métabolisme sur un mode anaérobie, puis si le phénomène perdure, en évoluant vers l'apoptose.

La présentation clinique de ces atteintes mitochondriales est non spécifique et celles-ci restent sous-estimées. Or leur pronostic dépend d'un diagnostic précoce.

Présentation clinique

Elle regroupe des pathologies d'organe et des symptômes liés à l'existence d'une hyperlactatémie. La toxicité mitochondriale s'exprime différemment selon les molécules : myopathie plus souvent associée à l'AZT, neuropathie périphérique avec ddI, ddC ou d4T, pancréatite avec ddI ou d4T, lipoatrophie de sévérité variable avec l'ensemble des molécules prescrites isolément ou en association.

Hyperlactatémie

Les cellules dont les mitochondries sont lésées orientent leur métabolisme intermédiaire vers la production de lactates. Ceux-ci seront utilisés comme substrat par les cellules « intactes » ou utilisés par le foie pour la néoglucogénèse.

L'hyperlactatémie peut être modérée et asymptomatique. L'hyperlactatémie symptomatique est atypique à son début. Elle associe une fatigabilité musculaire, des douleurs non systématisées à type de myalgies, de paresthésies, parfois des troubles digestifs à type de nausées et de douleurs abdominales. Le plus souvent ces signes apparaissent dans un contexte de lipoatrophie et de stéatose hépatique.

L'amaigrissement brutal et la dyspnée sont des signes tardifs signant l'évolution vers l'acidose lactique.

Sur le plan biologique, l'hyperlactatémie est supérieure à 2 mmol/l. La cytolysse hépatique est inconstante. Elle traduit l'existence d'une stéatose hépatique, qui

aggrave le tableau en raison d'une diminution de la clairance hépatique des lactates.

Ainsi, toute hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/l doit être confirmée sur un prélèvement dans des conditions idéales, à savoir à jeun, à distance d'un effort physique. Le dosage des lactates doit être réalisé par un prélèvement de sang veineux, dans un tube à fluorure conservé à 4°C jusqu'à l'analyse, qui doit être effectuée dans les 30 minutes suivant le prélèvement.

Dans les cohortes étudiées, on retrouve une incidence de 1/100 patients-année si l'on retient une valeur de lactates supérieure à 2 fois la normale et de 10/100 patients-année si l'on prend toutes les valeurs supérieures à la normale, d'où l'importance de réaliser le dosage dans des conditions optimales.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais extrêmement sévère du traitement par les IN décrite dès 1990 sous monothérapie par l'AZT.

Le tableau clinique de l'acidose lactique est celui d'une défaillance multi-viscérale avec altération majeure de l'état général, dyspnée, troubles digestifs puis défaillance rénale, cardiaque et hépatique. La mortalité reste de 50 % malgré la réanimation. Le diagnostic différentiel est l'acido-cétose diabétique, le choc septique, les rares intoxications à l'éthylène glycol et chez la femme enceinte, la toxémie gravidique. Les signes avant-coureurs de l'acidose lactique sont un amaigrissement brutal inexplicable et la majoration de la dyspnée et de la fatigabilité musculaire. Des cas de déficit moteur profond suggérant un syndrome de Guillain-Barré ont été également rapportés associés à ces acidoses lactiques sévères.

Biologiquement, on retrouve un taux de lactates supérieur à 5 mmol/l et une acidose métabolique. La stéatose hépatique macro- et micro-vacuolaire est très fréquente. La mise en évidence de la stéatose par l'échographie est liée à l'expérience de l'opérateur.

L'incidence de l'acidose lactique n'est pas connue.

Facteurs de risque d'atteinte mitochondriale

Le principal facteur de risque est l'exposition aux IN : molécule (in vitro, risque de toxicité de ddC > ddl > d4T > AZT > 3TC > ABC), nombre et type d'IN associés, durée cumulée d'exposition à l'ensemble des IN. Un traitement associé par hydroxyurée ou ribavirine augmente le risque de toxicité.

D'autres facteurs de risque de survenue de l'acidose lactique ont été identifiés, tels l'âge, le sexe féminin, la surcharge pondérale, la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre. Dans les cas rapportés, il semble que cette toxicité survienne souvent vers 8 à 10 mois d'exposition aux IN.

Conduite à tenir

Le dosage systématique des lactates dans le suivi des patients infectés par le VIH n'est pas recommandé. En effet, son taux, à un moment donné, n'a pas de valeur prédictive positive ou négative de l'apparition d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'une acidose lactique. L'intérêt éventuel du dosage de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes afin de prédire l'existence d'une cytopathie mitochondriale est en cours d'évaluation.

Le dosage des lactates doit être réalisé en cas de symptômes cliniques évoquant une hyperlactatémie (asthénie, fatigabilité musculaire ou amaigrissement inexplicable) ou en cas de diminution du taux de bicarbonates, qui doit être surveillé systématiquement chez les patients traités. En cas d'hyperlactatémie comprise entre 2 et 5 mmol/l, la mesure doit être contrôlée sur un second prélèvement. Si l'hyperlactatémie se confirme, un arrêt ou une modification du traitement antirétroviral doivent être envisagés en fonction des signes cliniques, en privilégiant quand cela est possible les IN ayant une moindre toxicité mitochondriale tels l'abacavir, le 3TC ou le ténofovir, ou en optant pour une combinaison INN + IP boostée quand cela est possible.

Si le taux de lactates est supérieur à 5 mmol/l, il faut rechercher une acidose métabolique en mesurant le pH artériel. Si l'acidose lactique est confirmée, l'arrêt du traitement antirétroviral s'impose et l'hospitalisation en réanimation médicale est discutée. Après normalisation clinique et biologique, la réintroduction des antirétroviraux est envisagée selon les mêmes critères qu'en cas d'hyperlactatémie modérée, sous surveillance étroite.

Les traitements proposés par co-enzyme Q10, vitamine C, carnitine, riboflavine ou oligo-éléments sont en cours d'évaluation, que ce soit en traitement curatif ou préventif des atteintes mitochondriales.

ANOMALIES OSSEUSES

Épidémiologie

L'augmentation de la prévalence de l'**ostéopénie** et de l'**ostéoporose** lors de l'infection par le VIH est documentée dans plusieurs études, à la fois chez des patients sous multithérapie et chez des patients non traités. La prévalence de l'ostéoporose (T-score < - 2,5) est de 2 à 10 % chez les sujets infectés par le VIH, alors qu'elle est de 0 à 2 % dans la population générale d'âge et de sexe identiques. Une ostéopénie (T-score < - 1) est observée chez 20 à 40 % des patients (10 % dans une population contrôle). En revanche, il n'existe pas de données sur l'incidence des fractures spontanées chez les patients infectés par le VIH.

Le rôle de l'ancienneté de la maladie et de sa sévérité n'apparaît pas dans la majorité des études. L'association de l'ostéopénie et de l'ostéoporose à un traitement comportant un IP n'est pas à l'heure actuelle étayée. Si les premières études ont rapporté une association avec les IP, des études cliniques ultérieures n'ont pas confirmé ce fait. En revanche, certains facteurs communs à toutes les ostéoporoses, comme l'amaigrissement récent ou passé, l'alcool et l'hypogonadisme, ont été retrouvés fréquemment chez les patients infectés par le VIH. L'association entre ostéoporose et lipodystrophie reste incertaine. À l'heure actuelle, il est difficile de faire la part entre histoire naturelle de l'infection par le VIH et rôle du traitement antirétroviral dans la genèse des ostéopénies.

L'ostéopénie est associée à une augmentation des marqueurs de résorption osseuse (non recherchés en pratique clinique) et à une diminution des marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine et phosphatases alcalines osseuses).

Prise en charge

L'ostéoporose peut être associée à l'infection par le VIH, quels que soient la durée de la maladie, sa sévérité ou ses traitements. Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque habituels d'une ostéoporose : antécédent personnel ou familial de fracture pour un traumatisme minime, tabagisme, dénutrition, hypogonadisme et ménopause chez la femme, prise de corticoïdes des plus de 3 mois, sédentarité. Les patients ayant ou ayant eu un BMI inférieur à 20 sont à considérer pour l'évaluation du risque.

Il n'y a pas d'examen biologique utile à réaliser pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporose. Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique, mais un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients ayant plusieurs facteurs de risque précités.

Si le T-score est inférieur à -2,5, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie. S'il existe une ostéopénie isolée (T-score > - 2,5 et < -1), des

mesures préventives seront proposées et l'ostéodensitométrie sera refaite après 2 ou 3 ans.

Traitement médicamenteux

Dans tous les cas, les apports alimentaires en calcium doivent être évalués et une supplémentation calcique prescrite en cas de carence d'apport.

Un traitement médicamenteux de l'ostéoporose est recommandé chez les sujets ostéoporotiques (T-score < - 2,5) ayant un autre facteur de risque de fracture pathologique (antécédent personnel ou familial de fracture, tabagisme, faible poids, immobilisation). Ce traitement devra être institué en collaboration avec un rhumatologue. Le traitement de choix porte sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité anti-fracturaire de ces traitements. On utilisera le Fosamax® ou l'Actonel®, en respectant les modalités de prise et en prévenant le patient des effets digestifs possibles.

Prévention

La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (supérieurs à 800 mg par jour) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière en charge (marche) peut être bénéfique. Le tabagisme doit être proscrit et la prescription de corticoïdes au long cours évitée.

Chez la femme non ménopausée, on doit discuter de traiter, lorsqu'elle existe, une carence hormonale avec aménorrhée. Un traitement substitutif est indiqué chez les femmes ménopausées. Cependant, l'indication et le choix d'un tel traitement hormonal doivent être évalués en fonction du risque cardiovasculaire.

Ostéonécroses

L'incidence des ostéonécroses est augmentée chez les patients infectés par le VIH de 45 fois par rapport à l'incidence attendue. Cependant, la taille des séries publiées est faible, rendant difficile la mise en évidence de facteurs associés ou étiologiques. L'association avec les IP, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries ni chez tous les patients. La prise de corticoïdes et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants.

Il n'y a pas de spécificité de prise en charge par rapport aux ostéonécroses en général. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, la scintigraphie osseuse et l'IRM sont les examens diagnostiques.

Points forts et recommandations	
<p>Les principaux effets au long cours actuellement identifiés sont le syndrome lipodystrophique, les anomalies glucido-lipidiques avec leurs possibles conséquences cardiovasculaires, les anomalies osseuses et les atteintes mitochondriales exposant au risque d'acidose lactique.</p> <p>Il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez tout patient, dès l'initiation du traitement, de faire un bilan des risques cardiovasculaires et, de façon préventive, d'instaurer une stratégie de prise en charge : arrêt du tabac, contrôle du surpoids, mesures diététiques, traitement de l'HTA, exercice physique ; - de bien distinguer ce qui relève de la lipoatrophie et de la lipohypertrophie qui peuvent être associées chez un même patient ; - de réaliser une évaluation du bilan lipido-glucidique semestriel strictement à jeun ; - de ne pas réaliser un DEXA-scan de façon systématique, mais de le réserver aux essais cliniques; - de ne pas modifier systématiquement le traitement antirétroviral en cas de lipoatrophie, alors qu'il existe souvent une amélioration clinique à l'arrêt de l'IP en cas de lipohypertrophie; - de proposer une intervention réparatrice en cas d'atrophie grasseuse du visage pour les patients qui le souhaitent ; - le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé mais doit être réalisé en cas de symptômes cliniques même mineurs ; - la notification aux centres de pharmaco-vigilance des accidents vasculaires ou myocardiques doit être améliorée et mieux documentée. 	

Abréviations
<p>BMI (<i>body mass index</i>) : poids (en kg)/taille² (en m).</p> <p>T-score : déviation standard par rapport à la normale de sujets jeunes.</p> <p>Z-score : déviation standard par rapport à la normale de sujets du même âge et du même sexe.</p>

BIBLIOGRAPHIE

Anomalies cliniques de répartition des graisses

- BARREIRO P., SORIANO V., BLANCO F. et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 807-812.
- CARR A., SAMARAS K., THORISDOTTIR A. et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus : a cohort study. *Lancet* 1999 ; 353 : 2093-2099.
- COLLINS E., WAGNER C., WALMSLEY S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS* 2000 ; 10 : 546-550.
- FELLAY J., BOUBAKER K., LEDERGERBER B. et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment : Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1322-1327.
- GHARAKHANIAN S. The HIV-associated lipodystrophy syndrome : research, results, yet more questions. *AIDS* 2001 ; 15 : 271-273.
- GOJJARD C., BOUFASSA F., DEVEAU C. et al. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001 ; 15 : 282-284.
- HEATH V.K., S. HOGG R., J. CHAN K. et al. Lipodystrophy associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001 ; 15 : 231-239.
- KRAVCIK S. HIV lipodystrophy : a review. *HIV Clin Trials* 2000 ; 1 : 37-50.
- LEDRU E., CHRISTEFF N., PATEY O. et al. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy : contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000 ; 95 : 3191-3198.
- MARTINEZ E., CONGET I., LOZANO L. et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999 ; 13 : 805-810.
- MARTINEZ E., MOCROFT A., GARCIA-VIEJO M.A. et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors : a prospective cohort study. *Lancet* 2001 ; 357 : 592-598.
- NUNEZ M., BARREIRO P., SORIANO V. Simplifying antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 2 : 93-98.

Troubles métaboliques et cardiovasculaires

- BARBARO G., BARBARINI G., PELLICELLI A.M. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1799-1800.
- BOZZETTE S.A., AKE C., CARPENTER A. et al. Cardio- and cerebrovascular outcomes with changing process of anti-HIV therapy in 36, 766 US Veterans. CROI 2001, abstract LB9.
- CARON M., AUCLAIR M., VIGOUROUX C. et al. The HIV-protease inhibitor indinavir impairs adipocyte differentiation and induces insulin resistance by probably altering ADD1/SREBP-1 maturation. *Antiviral Ther* 2000 ; 5 : 4.
- DAVID M.H., HORNUNG R., FICHTENBAUM C.J. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Inf Dis* 2002 ; 34 : 98-102.
- DEPAIRON M., CHESSEX S., SUDRE P. et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 329-334.
- DUBE M.P. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1467-1475.
- DUBE M.P., SPRECHER D., HENRY W.K. et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy : Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1216-1224.
- DUONG M., COTTIN Y., PIROTH L. et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Inf Dis* 2002 ; 34 : 523-528.
- FRIEDL A.C., ATTENHOFER JOST C.H., SCHALCHER C. et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 2790-2792.
- GRAHAM N.M. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors : a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 25 : S4-S11.
- GRUNDY S.M., PASTERNAK R., GREENLAND P. et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999 ; 100 : 1481-1492.
- MACH F. Effets thérapeutiques et pléiotropiques des statines dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. *Med Hyg* 2002 ; 60 : 967-970.
- MAGGI P., SERIO G., EPIFANI G. et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000 ; 14 : 123-128.
- MARY-KRAUSE M., BILLAUD E. Impact of treatment with protease inhibitor on myocardial infarction in HIV-infected men. CROI 2001, abstract 657.

- NOOR M., LO J., MULLIGAN K. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative subjects. *Antiviral Ther* 2000 ; 5 : 8.
- SATTLER F.R., QIAN D., LOUIE S. et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001 ; 15 : 2001-2010.
- STEIN J.H., KLEIN M.A., BELLEHUMEUR J.L. et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 ; 104 : 257-262.
- VIGOUROUX C., GHARAKHANIAN S., SALHI Y. et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diab Metab* 1999 ; 25 : 225-232.

Atteintes mitochondriales

- BRINKMAN K., SMETINK J.A., ROMIJN J.A. et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 ; 354 : 1112-1115.
- BRINKMAN K., TER HOFSTEDÉ H.J.M., BURGER D.M. et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-1744.
- CARR A., MILLER J., LAW M. et al. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy : contribution to protease inhibitor related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000 ; 14 : F25-F32.
- MADGE S., KINLOCH-DE-LOES S., MERCEY D. et al. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999 ; 13 : 735-737.
- MALLAL S.A., JOHN M., MOORE C.B. et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000 ; 14 : 1309-1316.

Anomalies osseuses

- BROWN P., CRANE L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection : report of 6 cases and review of the literature. *Clin Inf Dis* 2001 ; 32 : 1221-1226.
- CARR A., MILLER J., EISMAN J.A. et al. Osteopenia in HIV-infected men : association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 703-709.
- KNOBEL H., GUELAR A., VALLECILLO G. et al. Osteopenia in HIV-infected patients : is it the disease or is it the treatment ? *AIDS* 2001 ; 15 : 807-808.
- MONIER P., MCKOWN K., BRONZE M.S. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis* 2000 ; 31 : 1488-1492.
- MOORE A.L., VASHISHTA A., SABINA C.A. et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001 ; 15 : 1731-1733.

- MORAA S., SALAB N., BRICALLIB D. et al. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 1823-1829.
- TEBAS P., POWDERLY W.G., CLAXTON S. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 63-67.

Immunothérapie

L'impossibilité d'une éradication virale par les traitements antirétroviraux actuels signifie que la prise en charge de l'infection par le VIH est celle d'une infection chronique, où le maintien d'un équilibre immunovirologique satisfaisant devient l'objectif. Les limites des traitements antiviraux, notamment leur complexité et leur toxicité à long terme, justifient le développement d'approches complémentaires telles que l'immunothérapie spécifique ou non.

Les études les plus récentes réalisées au décours de la primo-infection, ou chez les patients asymptomatiques à long terme, suggèrent que le système immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de la réplication virale.

Les objectifs de l'immunothérapie sont le maintien et/ou la restauration d'une réponse immunitaire spécifique du VIH, la restauration et/ou la stimulation d'une réponse immunitaire vis-à-vis des pathogènes, l'expansion et/ou la préservation du compartiment lymphocytaire T CD4. Ces interventions ont pour objectifs d'obtenir un meilleur statut immunovirologique chez les patients traités par antiviraux, de compléter la restauration immunitaire et de permettre l'allègement voire l'interruption des traitements antiviraux.

IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE

Interleukine-2

- L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine centrale de la prolifération et de l'activation lymphocytaire T.

Elle a été évaluée dans l'infection par le VIH dans plus d'une quinzaine d'études de phase II. Globalement, ces essais ont montré :

- l'efficacité de l'IL-2 administrée par cures de 5 jours espacées (toutes les 6 à 8 semaines) en terme d'augmentation du taux des lymphocytes T CD4, quel que soit le traitement antiviral associé (bithérapie d'IN ou trithérapie avec IP) ;

- l'absence d'augmentation de la charge virale plasmatique chez les patients traités par IL-2 comparativement aux patients traités par antiviraux seuls ;
- les effets indésirables sont dépendants de la dose administrée. Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2-3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après.

L'ensemble de ces essais a conduit à proposer un schéma consensuel de l'utilisation de l'IL-2 et de la prise en charge des effets indésirables (Tableau 11-I). Le mécanisme d'action de l'IL-2 est incomplètement connu mais les données les plus récentes suggèrent que l'effet de cette cytokine passe par une expansion puis par une augmentation de la survie des lymphocytes T CD4.

Tableau 11-I Prévention des effets indésirables liés à l'administration d'interleukine-2

Prescription systématique dès le premier jour de la cure

- Traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures par paracétamol (1 g/prise) en alternance avec aspirine (1 g/prise). La prescription d'AINS est possible, mais elle impose la surveillance de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité en association avec l'IL-2
- Prévention des gastrites par inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole)
- Prévention des mucites par des bains de bouche pluriquotidiens avec sérum bicarbonaté et antifongiques
- Prévention des manifestations allergiques par anti-histaminiques. Dans certains cas, les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'anti-histaminiques quelques jours avant le début de la cure
- Boissons chaudes et légèrement salées

En cas de besoin

- Anti-émétiques et anti-diarrhéiques
- Hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses

- Les données de l'essai ANRS 079, chez des patients ayant à l'inclusion un taux de lymphocytes T CD4 supérieur ou égal à $200/\text{mm}^3$ et traités par une association d'antiviraux (2 IN + 1 IP), confirment l'efficacité de l'IL-2 par l'augmentation du taux des lymphocytes T CD4 et par la restauration des fonctions lymphocytaires T évaluées notamment par des tests fonctionnels in vitro ou in vivo après vaccination [1, 2]. L'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 induite par l'IL-2 peut se maintenir à long terme avec un faible nombre de cures d'entretien [3, 4].
- Chez des patients traités par une trithérapie efficace n'ayant qu'une restauration immunitaire partielle (lymphocytes T CD4 entre 50 et $200/\text{mm}^3$), il a été démontré que l'IL-2 permettait d'obtenir une augmentation significative du taux des lymphocytes T CD4 (essai ANRS 082) [5]. Ce gain de T CD4 est d'autant plus important que le nombre de cures administrées est élevé (au moins 4-6 cures).

• Actuellement, l'utilisation de l'IL-2 en dehors des essais thérapeutiques est possible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte pour les patients ayant une charge virale contrôlée (taux d'ARN-VIH plasmatique < 5 000 copies/ml) avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm³) malgré un traitement antiviral efficace depuis au moins 6 mois. Les points à souligner sont :

- en mars 2002, environ 500 patients ont bénéficié de ce traitement ;
 - les cures sont administrées à la posologie de 4,5 millions d'unités, deux fois par jour, par voie sous-cutanée, toutes les 6 semaines pour les 4 premières cures puis toutes les 8 semaines pour les suivantes ;
 - un nombre suffisant de cures doit être administré pour obtenir la meilleure efficacité immunologique (au moins 4 cures) ;
 - l'absence de données sur l'efficacité immunologique de l'IL-2 chez les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 très bas (< 50/mm³) justifie, lorsque la situation clinique le permet, de débiter l'IL-2 avant qu'un déficit immunitaire sévère ne se constitue.
- La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 et un bénéfice clinique en terme de prévention des événements classant SIDA n'a pas été démontrée à ce jour. Cette question est posée au sein de deux essais internationaux de phase III : SILCAAT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 < 300/mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml) et ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 > 300/mm³, essai ANRS 101).

Interféron α pégylé

Le rationnel de l'utilisation de l'interféron α est de stimuler des réponses lymphocytaires spécifiques du virus, d'exercer un effet antiviral et/ou de restaurer des réponses de l'immunité innée vis-à-vis du virus. Le PEG-interféron α a été évalué dans un seul essai pilote chez des patients traités par une association d'antiviraux immédiatement au décours de la primo-infection [6]. Les résultats obtenus suggèrent que l'interféron α pourrait avoir un effet significatif sur la diminution de la charge virale évaluée par les taux d'ARN-VIH plasmatique et d'ADN proviral.

L'évaluation de l'efficacité du PEG-interféron associé à un traitement antirétroviral et à des interruptions thérapeutiques programmées est en cours dans la primo-infection (ANRS 112 : INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ANRS 105 : INTERVAC).

IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE ANTI-VIH

La preuve de l'efficacité de la réponse immune anti-VIH est démontrée par le contrôle du pic de réplication virale au moment de la primo-infection, lié aux

lymphocytes T CD4 et CD8 spécifiques qui apparaissent rapidement au cours de la séroconversion [7]. Ultérieurement, en l'absence de traitement antirétroviral, la réactivité anti-VIH des lymphocytes T CD4 n'est plus détectée chez la majorité des patients [8]. Elle persiste cependant chez les patients non-progresseurs à long terme où son rôle est évoqué dans le contrôle de la réplication virale [9]. La persistance de lymphocytes T CD8 à réactivité poly-épitopique est également associée à l'absence d'évolution du déficit immunitaire chez des patients non traités [10].

Ces arguments ont conduit à proposer des stratégies vaccinales chez les patients infectés, avec pour objectif d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse spécifique anti-VIH, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale résiduelle, de limiter l'évolution du déficit immunitaire, et de permettre à terme l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique.

Ainsi, ces approches vaccinales pourraient concerner deux catégories de patients :

- des patients non traités ayant un déficit immunitaire modéré et une réplication virale faible, pour retarder l'initiation d'un traitement ;
- des patients traités contrôlés virologiquement, chez lesquels un arrêt de traitement est envisagé, en vue d'obtenir un meilleur équilibre immunovirologique.

Cette approche représente l'avantage, par rapport aux interruptions séquentielles visent à une autovaccination par le virus du patient, d'éviter l'exposition au rebond virologique.

Différents immunogènes sont à l'étude dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides viraux ou de protéines virales, de vecteurs viraux (adénovirus ou poxvirus) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés. Ces immunogènes entraînent pour la majorité d'entre eux, mais de façon variable, un élargissement du spectre et une augmentation du titre d'anticorps dirigés contre certaines protéines virales, l'apparition de réponses T CD4 et/ou CD8 spécifiques anti-peptidiques [11]. Une corrélation entre l'induction de ces réponses et un contrôle virologique ou une préservation des CD4 n'a pas encore été démontrée.

En France, différents essais utilisant le canarypox ALVAC-vcp1433, les lipopeptides, le vaccin inactivé Remune[®] sont en cours chez des patients traités précocement après la primo-infection (PRIMOVAC et QUEST) ou au cours de l'infection chronique (VACCIL-2, VACCITER et LIPTERA). Dans les essais ANRS VACCIL-2 et PRIMOVAC, une immunothérapie par interleukine-2 est associée pour amplifier les réponses spécifiques. Les résultats de ces essais sont attendus en 2002-2003.

Points forts et recommandations	
Dans une stratégie thérapeutique à long terme de l'infection par le VIH, l'immunothérapie spécifique, ou non spécifique, pourrait participer à l'installation à long terme d'un meilleur équilibre immunovirologique, par le	

renforcement de la réponse immunitaire spécifique (immunisation thérapeutique) ou le gain de lymphocytes T CD4 à long terme (IL-2), complétant ou renforçant l'efficacité des médicaments antiviraux.

L'intérêt potentiel de ces stratégies d'immunothérapie pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Cependant, ces objectifs restent du domaine de la recherche clinique et justifient la mise en place de nouveaux essais d'évaluation de l'immunothérapie.
--

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY Y., CAPITANT C., LASCAUX A.S. et al. Effect of subcutaneous (SC) IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients. Results of the ANRS 079 randomized trial. CROI 2001, abstract 344.
2. DURIER C., ÉMILIE D., ESTAQUIER J. et al. Effects of subcutaneous (SC) IL-2 combined with HAART on immunological restoration in HIV-infected patients. CROI 2001, abstract 345.
3. LEVY Y., DURIER C., LASCAUX A.S. et al. Long term efficacy of subcutaneous IL-2 therapy in HIV-infection. Final analysis of the ANRS 079 randomized trial and long term follow-up. CROI 2002, abstract 514M.
4. BURGARD M., DURIER C., CAPITANT C. et al. Long term efficacy of subcutaneous IL-2 therapy in HIV-infection. Proviral DNA in patients of the ANRS 079 trial. CROI 2002, abstract 515M.
5. KATLAMA C., DUVIMIER C., CHOUQUET C. et al. A randomized comparative open-label study of interleukin-2 in patients with CD4 < 200/mm³ despite effective HAART. CROI 2000, abstract 542.
6. EMILIE D., BURGARD M., LASCOUX-COMBE C. et al. Early control of HIV replication in primary HIV-1 infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha : results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. AIDS 2001 ; 15 : 1435-1437.
7. DALOD M., DUPUIS M., DESCHEMIN J.C. et al. Broad, intense anti-human immunodeficiency virus (HIV) ex vivo CD8+ responses in HIV type 1-infected patients : comparison with anti-Epstein-Barr virus responses and changes during antiretroviral therapy. J Virol 1999 ; 73 : 7108-7116.
8. OXENIUS A., FIDLER S., BRADY M. et al. Variable fate of virus-specific CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. Eur J Immunol 2001 ; 31 : 3782-3788.
9. BETTS M.R., AMBROZAK D.R., DOUEK D.C. et al. Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses : relationship to viral load in untreated HIV infection. J Virol 2001 ; 75 : 11983-11991.

10. MUSEY L., HUGHES J., SCHACKER T. et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1267-1274.
11. PETERS B.S. The basis for HIV immunotherapeutic. *Vaccine* 2002 ; 20 : 688-705.

12

Co-infections par les virus des hépatites

Un nombre important de patients infectés par le VIH est également touché par des virus hépatotropes, principalement VHC et VHB. Le développement des multithérapies antirétrovirales efficaces a augmenté considérablement la durée de vie des patients infectés par le VIH. Dans ce contexte de maladie chronique, les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB sont devenues des facteurs importants de comorbidité et de mortalité.

La principale difficulté qui se pose en pratique clinique est d'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale les traitements anti-VIH et les traitements anti-VHC ou anti-VHB.

Cette difficulté conduit à privilégier une prise en charge pluridisciplinaire (médecin VIH, hépatologue, alcoologue, psychiatre, réseaux de soins, etc.) grâce à laquelle une prise en compte essentielle de la qualité de vie des personnes atteintes est assurée.

Le présent chapitre rend compte des co-infections VIH-VHC et VIH-VHB.

Dans le cas de l'infection par le VHC, une guérison peut être envisagée dans environ un tiers des cas, tandis que pour l'infection par le VHB, l'objectif du traitement est d'obtenir une suspension de la réplication virale B. Dans les deux cas, d'autres objectifs peuvent influencer la mise en route ou la poursuite du traitement contre le virus hépatotrope : régression de la fibrose, prévention des complications de la cirrhose, prévention du carcinome hépatocellulaire, prévention de l'hépatotoxicité des antirétroviraux.

CO-INFECTION VIH-VHC¹⁾

Prévalence

La séroprévalence de l'infection par le VHC dans la population infectée par le VIH est en France de 25 % à 28 % (Conférence de Consensus 2002 et Enquêtes hospitalières « un jour donné »). Cette prévalence est très différente selon les séries et les modes de transmission du VIH, variant de 4 à 8 % chez les homo- ou bisexuels à 90 % chez les usagers de drogues injectables [1].

L'amélioration du pronostic de l'infection par le VIH sous l'effet des multithérapies et les progrès enregistrés dans le traitement de l'hépatite C imposent une prise en charge précise et un projet thérapeutique concerté pour les patients co-infectés [2, 3].

Histoire naturelle

L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC. Chez les sujets co-infectés, la progression de la fibrose est plus rapide que chez les sujets infectés par le VHC seul, appariés sur les facteurs de risque [4, 5, 6]. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5 et le délai d'apparition de la cirrhose inférieur de moitié (7 à 14 ans).

Un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ serait un facteur indépendant associé à une progression rapide de la maladie. L'enquête nationale « VIH-VHC à l'hôpital » en 2002 [1] montre une forte association entre une cirrhose histologique et un taux de CD4 inférieur à 200/mm³. Par contre, les relations entre la charge virale VIH, le taux de CD4 et la charge virale VHC sont imprécises [7]. Avant traitement, il n'y a pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC. Une augmentation de celle-ci a été observée après une chute importante du taux de CD4.

Contrairement à ce qui est observé pour le VIH, une charge virale VHC élevée n'est pas corrélée à une progression plus rapide de l'hépatite C. Par contre, l'augmentation de la charge virale VHC d'un facteur de 2 à 8 sous l'influence de l'infection par le VIH rend compte de l'accroissement du risque de transmission materno- fœtale (3 à 20 %) et sexuelle (0 à 3 %) du VHC [5].

Les sujets co-infectés ont souvent une consommation d'alcool supérieure aux sujets mono-infectés par le VHC, l'alcool contribuant à la progression de la fibrose. Pour toutes ces raisons, dans la population des sujets co-infectés, le VHC est responsable de près d'un tiers des décès observés [8, 9].

À l'inverse, il n'y a pas de consensus quant au retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH [7]. Une importante étude de la Cohorte

11) Le lecteur intéressé pourra consulter avec profit ce document : Conférence de Consensus 2002 : Traitement de l'hépatite C, Paris, 27-28 février 2002.

suisse indique néanmoins une liaison entre co-infection VIH-VHC, poursuite de la toxicomanie et progression clinique de l'infection VIH [10].

Les traitements antirétroviraux utilisés actuellement n'ont pas d'activité sur le VHC. Après restauration immunitaire, des augmentations du taux des transaminases (6 à 30 %) ont été observées, sans modification de la charge virale VHC [11, 12, 13]. L'influence de la restauration immunitaire sous multithérapie sur les lésions hépatiques liées au VHC est controversée. Les IP pourraient avoir un effet favorable sur la fibrose [5].

En revanche, plusieurs études retrouvent une majoration de l'hépatotoxicité des antirétroviraux en cas de co-infection par VHC ou VHB, notamment pour certains IP (ritonavir) et pour les INN (névirapine, éfavirenz) [14, 15, 16]. Par ailleurs, les IN ont une toxicité hépatique propre, induite par leur possible toxicité mitochondriale.

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

Diagnostic biologique

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC par un test Elisa de nouvelle génération. Il faut aussi contrôler la sérologie des patients dont les résultats étaient négatifs par les tests Elisa de première génération (1990-1991). Il faut s'astreindre à une surveillance sérologique des sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste.

Un test sérologique positif indique de pratiquer une recherche d'ARN viral, par PCR-ARN-VHC qualitative. La recherche d'infection à VHC par PCR est également indiquée chez les sujets très immunodéprimés dont le test Elisa est négatif et lorsque l'on assiste à une élévation non expliquée des transaminases chez des sujets exposés au risque VHC. La présence d'ARN-VHC témoigne de la réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique.

La détermination du génotype du VHC et la quantification de la virémie par PCR fournissent des éléments sur le pronostic, la durée et la surveillance du traitement.

Évaluation de l'atteinte hépatique

C'est sur cette évaluation que se fonde habituellement le projet thérapeutique. L'élévation du taux des transaminases constitue chez les sujets mono-infectés un facteur de jugement déterminant. Au contraire, chez les patients co-infectés, la constatation d'un taux normal de transaminases est assez fréquente et peut laisser ignorer une atteinte hépatique sévère.

Lorsqu'un projet thérapeutique est envisageable, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas de contre-indication évidente ou immédiate à l'usage de l'interféron + ribavirine, une évaluation de l'atteinte histologique du foie par une biopsie hépatique est habituellement recommandée.

- **Ponction biopsie hépatique (PBH)**

La pratique d'une PBH est réalisée à l'occasion d'une hospitalisation de jour ou de 24 heures. Elle est pratiquée par voie transpariétale, parfois sous échographie, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de l'hémostase. Elle est précédée d'une échographie abdominale à la recherche de lésions focales hépatiques et de signes d'hypertension portale témoignant d'une cirrhose constituée ; dans ce dernier cas, la PBH est moins utile.

L'étude histologique du foie permet de chiffrer la fibrose (F) et l'activité (A) de 0 à 4 dans le score METAVIR (Figure 12-1). Dans le cas des patients co-infectés, l'étude histologique permet aussi d'apprécier le degré de stéatose (Annexe 12-1) induite par les troubles lipidiques ou la cytopathie mitochondriale, la part de toxicité des médicaments et plus accessoirement la présence de signes d'infection opportuniste ayant une localisation hépatique.

Stade de Fibrose

F0 Pas de Fibrose
F1 Fibrose portale
F2 Quelques septa
F3 Nombreux septa
F4 Cirrhose

Grade d'activité (nécrose)

A0 Pas d'activité
A1 Activité minimale
A2 Activité modérée
A3 Activité sévère

Figure 12-1 Classification METAVIR.

Il existe habituellement une indication de traitement à partir du stade de fibrose septale (F2) et chez les sujets avec fibrose portale (F1) associée à une activité élevée (A2 ou A3).

La classification de Knodell est également très utilisée. Les scores de fibrose et d'activité doivent être dissociés. Le désavantage du score de Knodell pour la fibrose est l'absence de stade 2 (échelle de 0 à 4).

• Alternative à la biopsie hépatique

L'atteinte histologique du foie liée au VHC peut être indirectement évaluée par l'utilisation de marqueurs sériques combinés de fibrose. Cette combinaison conduit à un score en cours de validation. Elle comporte : bilirubine totale,

transaminases, gamma-GT, alpha2-macro-globuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine. La valeur prédictive de cette combinaison de marqueurs biochimiques pourrait réduire à l'avenir d'environ 50 % l'indication de la PBH.

Dans certaines situations, il est possible de ne pas réaliser une PBH lorsqu'il existe des évidences d'indication thérapeutique telles que :

- l'infection d'un sujet jeune immunocompétent par un génotype 2 ou 3 associé à une réponse favorable au traitement, d'autant plus s'il souhaite être traité ;
- une maladie extra-hépatique symptomatique liée au VHC (cryo-globulinémie) ;
- des éléments en faveur d'une cirrhose constituée ;
- une tentative d'éradication virale avant un projet de grossesse.

• **Conséquences sur les indications thérapeutiques**

Une indication de traitement est retenue lorsqu'il existe une fibrose septale (F2) ou une fibrose portale (F1) associée à des signes d'activité importante (A2 ou A3) (Figure 12-2).

Figure 12-2 Options thérapeutiques dans la co-infection VIH-VHC selon le score de METAVIR à la PBH.

(1) Dans certains cas particuliers, une indication de traitement sera envisagée sans évaluation préalable de l'atteinte hépatique (génotypes bon répondeurs, souhait du patient) (*voir plus haut*).

Le génotype et la virémie quantitative ne préjugent pas de la gravité histologique de la maladie mais sont prédictifs de la réponse thérapeutique. Les autres

facteurs de réponse au traitement sont l'âge inférieur à 40 ans, le sexe féminin, l'absence de prise d'alcool, les génotypes 2 et 3 et la faible virémie.

Chez les personnes sans fibrose (F0 ou F1) après de nombreuses années d'évolution et sans manifestations extrahépatiques, le traitement de l'infection par le VHC n'est pas recommandé en dehors des cas particuliers décrits précédemment. Une surveillance peut alors être proposée, éventuellement suivie d'une réévaluation histologique à 3 ans.

Traitement de l'infection par le VHC

Résultats attendus

Le traitement de l'hépatite C chez le patient infecté par le VIH est le même que pour les patients mono-infectés par le VHC et fait appel à une bithérapie par PEG-interféron et ribavirine, pendant 24 à 48 semaines. Cette bithérapie chez les patients mono-infectés permet d'obtenir 88 % de réponse virologique pour les génotypes 2 et 3 et 48 % pour le génotype 1 [17].

Néanmoins, les premières études pilotes conduites chez les patients co-infectés montrent des taux de réponse prolongée moins importants que dans les grandes études réalisées chez des sujets immunocompétents.

Les premiers résultats de l'étude ACTG-A5671 menée aux États-Unis chez 134 patients confirment la supériorité de l'association PEG-interféron et ribavirine sur la bithérapie avec interféron standard mais ne montre qu'un taux global de 44 % de réponse à 24 semaines, sans préjuger de sa durée. Tous les patients inclus avaient plus de 100 CD4/mm³. Les résultats intermédiaires de l'essai RIBAVIC (ANRS) mené en France vont dans le même sens.

Conduite du traitement

Avant de débiter un traitement par PEG-interféron et ribavirine, il faut s'assurer de l'absence de contre-indication psychiatrique et d'alcoolisme, de contre-indication hématologique (cytopénies), de l'absence d'hépatite auto-immune et d'anémie hémolytique. Un bilan thyroïdien initial est nécessaire.

Le traitement anti-VIH peut être reconsidéré s'il existe des interactions prévisibles, des cumuls de toxicité et des difficultés d'observance. C'est souvent une décision difficile devant faire hiérarchiser les priorités. Elle doit être prise par un médecin expérimenté et averti ou en staff pluridisciplinaire. La surveillance du traitement est clinique (tolérance) et biologique (hémogramme, transaminases).

- L'interféron standard ou pégylé a pour conséquence habituelle un syndrome pseudo-grippal, des troubles de l'humeur et des états dépressifs parfois sévères, impliquant un suivi si besoin spécialisé en cours de traitement, nécessitant parfois l'interruption de la thérapeutique. Il induit une toxicité hématologique constante : anémie, neutropénie, thrombopénie, lymphopénie avec pour conséquence une diminution du taux des lymphocytes T CD4 pouvant faire

considérer une prophylaxie des IO en dessous de 200/mm³. Il est également responsable de dysthyroïdies.

- La ribavirine peut être à l'origine d'une anémie. Elle contre-indique toute procréation pendant la durée du traitement et 4 à 7 mois après.

- Le patient et son entourage doivent être informés des conséquences possibles du traitement sur la qualité de vie (Annexe 12-2). Cette information est encore insuffisamment réalisée par les équipes soignantes. Les réseaux et associations de personnes atteintes ont un rôle à jouer dans la prise en charge globale des personnes infectées. Les toxicomanes substitués peuvent être traités, le traitement substitutif améliorant l'observance.

La surveillance des transaminases est indispensable. En cas de réponse virologique, elles se normalisent rapidement. Leur élévation en cours de traitement doit faire rechercher une toxicité médicamenteuse, la prise d'alcool, une maladie hépatique infectieuse ou autre avant de conclure à l'échec du traitement. Une réévaluation histologique peut s'avérer utile.

Lorsqu'il existe un traitement antirétroviral concomitant, l'évaluation de l'hépatotoxicité des médicaments peut s'aider des dosages pharmacologiques des ARV (IP et/ou INN), surtout s'il existait une atteinte hépatique initiale sévère. Par ailleurs, la ribavirine semble majorer la toxicité mitochondriale des IN, en particulier D4T et DDI, et des cas d'hyperlactatémie symptomatique ont été rapportés [18]. Les effets neuropsychiques de l'éfavirenz doivent être appréciés, compte tenu de leur possible majoration par l'INF.

Durée du traitement

La durée de traitement recommandée chez les patients mono-infectés est de 24 à 48 semaines, selon les facteurs pronostiques déjà cités. Les facteurs de rechute précoce sont : le sexe masculin, l'âge supérieur à 40 ans, le génotype 1, la charge virale VHC initiale supérieure à 3,5 millions de copies/mm³, la fibrose extensive (F2, F3, F4). Ils représentent une indication a priori à un traitement prolongé de 48 semaines. Cependant, dans ces cas moins favorables, le traitement n'est poursuivi au-delà de 24 semaines que si la PCR s'est négativée et s'il existe au moins deux facteurs de rechute.

Chez les mono-infectés, l'analyse des résultats suggère qu'une diminution de la virémie à 12 semaines supérieure à 2 log est hautement prédictive d'une réponse virale soutenue. La conduite à tenir en cas d'échec dépend de l'importance de la fibrose (voir plus loin, Échec du traitement). Chez les patients co-infectés, la durée optimale du traitement n'est pas connue.

Stratégies de traitement

Elles sont difficiles à résumer, compte tenu de la multiplicité des situations individuelles et ont fait l'objet de recommandations d'un panel international et d'une récente Conférence de consensus en février 2002 en France [19, site InVS].

Plusieurs situations doivent être distinguées, suivant que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral.

• Patient non traité pour le VIH et sans indication de traitement

Il s'agit de la situation la plus favorable pour un projet thérapeutique VHC puisqu'il s'adresse à des sujets immunocompétents. Dans cette situation, la conduite du traitement pour le VHC ne diffère pas des mono-infectés. Lorsqu'il existe des facteurs de pronostic très favorables (âge, sexe, génotype), il est même envisageable de se dispenser d'étude histologique invasive (PBH).

• Patient recevant un traitement antirétroviral

Le traitement de l'hépatite C expose au cumul de deux traitements lourds compromettant l'adhésion du patient et son observance. Il existe un risque d'interactions médicamenteuses et de moindre efficacité du traitement en cas de déficit immunitaire sévère.

Le grand nombre d'associations thérapeutiques utilisées pour traiter l'infection par le VIH rend compte d'une multitude de situations particulières où l'étroite coopération entre l'hépatologue et le spécialiste du VIH est particulièrement précieuse. Dans la mesure du possible, l'usage des médicaments les plus hépatotoxiques doit être évité dès l'initiation du traitement antirétroviral lorsque la co-infection est connue.

Il faut s'attendre à une plus mauvaise tolérance du traitement, s'aider des dosages pharmacologiques, faire face à des interactions ou des cumuls d'effets indésirables.

La complexité des choix et des priorités thérapeutiques peut conduire à envisager au cas par cas des stratégies particulières : modification du traitement antirétroviral, interruption thérapeutique programmée, report du traitement de l'hépatite C dans l'attente d'une restauration immunitaire, etc.

• Patient avec un déficit immunitaire sévère ($CD4 < 200/mm^3$)

Le traitement anti-VHC n'est pas la priorité. L'immunodépression sévère semble associée à une réponse virologique et à une tolérance clinico-biologique moins bonnes.

L'arrêt de la consommation d'alcool, dûment évaluée, est un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique. Il est recommandé de tenter d'obtenir un arrêt ou une réduction maximale de cette consommation alcoolique pendant 6 mois avant de débiter un traitement.

Cirrhose et échec thérapeutique

Cirrhose

En présence d'une cirrhose compensée, même chez une personne infectée par le VIH, le traitement a pour objectif immédiat l'éradication virale, mais aussi la stabilisation de la maladie par l'effet anti-fibrosant, prévenant ainsi les complications évolutives et la survenue rare mais possible d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'arrêt ou la réduction maximum de la consommation d'alcool dûment évaluée est indispensable. Un traitement doit être posé.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante, en l'absence d'éradication virale à 24 semaines avec la bithérapie IFN + ribavirine, un traitement par PEG-interféron seul peut être poursuivi chez un patient qui présente une réponse biochimique sous forme d'une normalisation ou d'une diminution des transaminases.

En cas de cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique, le traitement n'est pas recommandé. Il faut évaluer l'indication d'une transplantation hépatique si l'infection par le VIH est bien contrôlée et s'il n'y a pas d'autres facteurs de comorbidité.

Plusieurs techniques de transplantation sont en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai ANRS.

Échec du traitement

La rechute est la réapparition d'une virémie positive dans les 6 mois qui suivent l'arrêt d'un traitement qui avait abouti à sa disparition. La non-réponse est la persistance d'une virémie sous traitement.

L'échec du traitement est fréquent chez les personnes co-infectées par le VIH, d'autant plus que leur déficit immunitaire est important. Il est possible de proposer une bi-thérapie par PEG-interféron et ribavirine aux patients ayant rechuté après un traitement par interféron seul.

Les données demeurent très lacunaires pour les rechuteurs et les non-répondeurs à une bithérapie. La place d'une trithérapie par PEG-interféron, ribavirine et amantadine est en cours d'évaluation, ainsi que sa tolérance chez les patients infectés par le VIH. Il paraît raisonnable de proposer à ces patients d'entrer dans des essais cliniques lorsque le score METAVIR est F3 ou F4. Il peut aussi leur être proposé, comme pour les cirrhoses avec fibrose extensive, un traitement par PEG-interféron seul [20].

CO-INFECTION VIH-VHB

Prévalence

La prévalence de l'antigène HBs est d'environ 10 % dans les cohortes de patients infectés par le VIH, mais 70 % des patients ont des anticorps anti-VHB [21].

Contrairement aux patients infectés par le VHC, les patients infectés par le VHB ayant une réplication virale sont minoritaires. Le statut précis vis-à-vis du VHB des patients infectés par le VIH est insuffisamment recherché. Leur situation virologique précise peut être difficile à déterminer s'ils reçoivent déjà des antirétroviraux actifs sur le VHB. Les sujets sans aucun marqueur VHB doivent être largement vaccinés.

Histoire naturelle

Comme pour l'hépatite C, le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite B. La co-infection VIH-VHB semble accélérer la vitesse de progression vers la cirrhose comparativement aux sujets infectés par le VHB seul, quelle que soit l'activité histologique [22]. Une réactivation de la maladie VHB peut survenir même chez des sujets apparemment immunisés, porteurs d'anticorps anti-HBs et anti-HBc.

Diagnostic biologique

Chez toute personne infectée par le VIH, on doit rechercher les marqueurs de l'infection VHB : antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc.

Toute personne antigène HBs positive doit bénéficier de la recherche et de la mesure d'une réplication virale par HBV-DNA et plus récemment par la PCR ultrasensible.

La recherche d'ADN par une méthode virologique directe est recommandée chez les personnes fortement immunodéprimées, du fait de l'existence de faux négatifs de l'antigène HBs [23]. La notion de « porteur sain » est à reconsidérer chez les patients ayant un ADN viral B indétectable mais une PCR positive.

Le bilan biologique de l'infection par le VHB comporte également la recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe qui permettent d'une part de détecter les virus mutants pré-C, d'autre part d'évaluer la séroconversion sous traitement.

Pour les personnes vaccinées, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. Un rappel de vaccination doit être proposé si ce titre est insuffisant.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Le taux des transaminases est variable au cours de l'infection VHB qui est une maladie fluctuante, en particulier en cas de variation des lymphocytes T CD4 et CD8. Une élévation des transaminases, associée à une forte réplication virale, est en elle-même une indication au traitement. Certains auteurs considèrent que toute réplication virale justifie un traitement anti-VHB.

La sévérité de l'atteinte hépatique repose habituellement sur l'étude de l'atteinte histologique du foie après PBH. L'échographie préalable recherche des lésions focales hépatiques (CHC) et des signes d'hypertension portale. L'étude histologique chiffre la fibrose et l'activité selon le score METAVIR ou le score de Knodell (voir Figure 12-1).

Les indications thérapeutiques pour l'hépatite B sont moins consensuelles que pour l'hépatite C. Si elles se fondent sur les mêmes critères histologiques, elles tiennent compte de la réplication virale.

Moyens thérapeutiques

Les médicaments actifs sur le VHB sont à la fois nombreux et imparfaits.

L'éradication virale n'est obtenue par aucun de ces traitements, dont la durée n'est pas codifiable. Le traitement induit le plus souvent une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion Hbe (à l'exception des mutants pré-C) mais aboutit rarement à une séroconversion HBs. On dispose de l'interféron α et bientôt du PEG-interféron, et de médicaments antirétroviraux actifs sur le VHB et le virus VIH, ce qui est à la fois un avantage et une difficulté.

- L'interféron α a une efficacité modeste et similaire à celle obtenue chez les mono-infectés [24]. Les posologies sont plus élevées que pour l'hépatite C, majorant les effets indésirables. La durée habituelle de traitement proposée est de 4 à 12 mois.

- Les ARV disponibles actifs sur le VHB sont la lamivudine (3TC) à la posologie de 100 mg/24 h chez les mono-infectés, 300 mg/24 h chez les patients VIH, l'adéfovir (abandonné dans l'infection VIH) à la posologie de 10 mg/24 h et le ténofovir dont le développement dans l'hépatite B n'est pas codifié.

- La lamivudine a pour avantage sa simplicité d'utilisation, sa faible toxicité, sa présence dans de nombreuses multithérapies anti-rétrovirales, sa bonne efficacité sur la réplication du VHB [25].

Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de résistance du VHB (YMDD), de l'ordre de 20 % par an. Utilisée en monothérapie, elle induit rapidement des mutations du VIH. Il existe un risque élevé de rebond clinique et biologique de l'hépatite B à son arrêt brutal non relayé par un autre traitement [26-27]. L'usage de la lamivudine en monothérapie doit être remis en question chez les patients co-infectés.

• L'adéfovir, abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité, est actif sur le VHB et peu toxique à une posologie inférieure (10 mg/24 h). Chez les patients VIH, en relais de la lamivudine, il est efficace dans le cadre d'une étude pilote sur des souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [28]. Il est accessible en ATU de cohorte en cas d'échappement à la lamivudine. L'association lamivudine-adéfovir en première intention, qui répondrait à l'objectif de prévention des mutations, est à évaluer.

• Le ténofovir, nucléotide proche de l'adéfovir, est actuellement développé dans le traitement de l'infection à VIH pour les patients en échappement ou pour une intensification thérapeutique. Son activité sur le VHB est voisine de celle de l'adéfovir, ses conditions d'utilisation dans l'hépatite B et chez les patients co-infectés restent à définir.

• De nouveaux antiviraux anti-VHB sont à l'étude (Tableau 12-I).

Tableau 12-I Nouveaux médicaments ⁽¹⁾

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Infection à VHC<ul style="list-style-type: none">– Amantadine– IL-12, IL-10, IL-2– Inhibiteurs IMP déshydrogénase : VX 497– Antiprotéases– Antihélicases
• Infection à VHB<ul style="list-style-type: none">– Entécavir (cyclopentyl guanosine)– Emtricitabine (FTC)– Clévidine (LFMAU)– Autres : LFD4C, Amdoxovir, LdC, LdA...– Vaccinothérapie ADN ou protéine recombinante |
|--|

(1) Liste non exhaustive.

Stratégies thérapeutiques

Contrairement au cas de l'hépatite C, c'est la situation des patients relevant d'un traitement antirétroviral qui est la moins complexe à gérer.

Patients relevant d'un traitement anti-VIH

• **Mise sous traitement concomitant des deux infections**

Il faut choisir une multithérapie antirétrovirale tenant compte de l'infection VHB et comportant au minimum de la lamivudine (Epivir®) à une posologie anti-VIH de

300 mg/24 h. La prévention des mutations du VHB à la lamivudine pourrait justifier la prescription concomitante de ténofovir (Viread®) ou d'adéfovir (10 mg), mais ces combinaisons demandent à être évaluées. L'association ténofovir-adéfovir est déconseillée. Les médicaments les plus hépatotoxiques (INN) doivent être évités chez ces patients [16, 28, 29].

- **Patient traité par ARV sous lamivudine ne répliquant pas le VHB**

Une évaluation histologique peut être utile en fonction de l'histoire du patient. Le traitement par lamivudine doit être maintenu dans la combinaison thérapeutique et en aucun cas interrompu brutalement s'il y a un changement dans le traitement du VIH [26]. La prévention des mutations ramène au problème précédent. L'ajout d'une deuxième molécule anti-VHB type ténofovir (Viread®) n'est pas évalué.

- **Patient traité par ARV sous lamivudine répliquant le VHB**

Une évaluation histologique peut être utile. La lamivudine doit être poursuivie si elle est utile au contrôle de l'infection VIH. Un autre médicament anti-VHB actif sur le VIH doit être introduit (en particulier ténofovir ± interféron). Si elle n'a plus d'utilité dans le traitement anti-VIH, la lamivudine peut être arrêtée une fois le contrôle de la répllication virale B obtenu par une autre molécule.

Patient ne relevant pas d'un traitement antirétroviral

C'est la situation la plus rare et la plus complexe. Les moyens thérapeutiques sont insuffisamment efficaces et insuffisamment validés.

Il est possible de proposer le PEG-interféron seul (AMM en attente) ou associé à l'un des trois antiviraux disponibles, en particulier l'adéfovir.

Les réserves à l'utilisation de la lamivudine seule ont été évoquées. L'adéfovir seul est efficace. Le risque de mutation du VIH est inférieur à celui de la lamivudine seule. L'association lamivudine-adéfovir est peu évaluée dans la co-infection. Pour les patients, la priorité doit être donnée à la pathologie la plus menaçante. On peut envisager la combinaison d'antiviraux ou une association interféron-antirétroviraux en négligeant le problème des mutations de la lamivudine sur le VIH, si l'on dispose par la suite d'autres molécules. Cette solution pourrait être proposée aux patients immunocompétents à forte répllication VHB et atteints de lésions histologiques menaçantes.

En présence d'une faible répllication et de lésions histologiques minimes, il pourrait être possible d'attendre et de proposer une surveillance biologique étroite de l'infection VHB.

AUTRES VIRUS

Co-infection VIH-VHD

La co-infection VIH-VHB-VHD est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'hépatite chronique delta a été estimée à environ 3 % des sujets contaminés par le VIH. Le traitement est l'interféron α , à des doses variant de 5 millions à 10 millions d'unités trois fois par semaine, pour des durées d'au moins un an. Il s'agit d'une bonne indication du PEG-interféron mais celui-ci n'a pas encore été évalué. La fréquente persistance d'une répllication virale B conduit à associer une ou plusieurs molécules actives sur le VHB.

Hépatite A et hépatites chroniques

L'existence de formes graves d'hépatite A chez des porteurs chroniques du VHC soulève la question de la vaccination anti-VHA chez les personnes atteintes d'hépatite chronique C ou B a fortiori infectées par le VIH. La vaccination anti-VHA est conseillée chez ces patients co-infectés. La vaccination des personnes infectées par le VIH est en outre indiquée en cas de voyage en zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou avec des pratiques à risque. L'efficacité de la vaccination anti-VHA chez les patients immunodéprimés est réduite (*voir Chapitre 14*).

Points forts	
<p>L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH.</p> <p>L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers une cirrhose.</p> <p>Les marqueurs sérologiques de l'hépatite C peuvent être en défaut chez les patients immunodéprimés.</p> <p>Des patients indemnes de co-infection restent exposés au risque (toxicomanes).</p> <p>Le projet thérapeutique repose sur des arguments cliniques, virologiques et histologiques, mais la biopsie hépatique n'est pas indispensable dans tous les cas.</p> <p>Le traitement de référence est, comme chez les mono-infectés, la bithérapie PEG-interféron-ribavirine ; son objectif principal est l'éradication du virus.</p> <p>Les études pilotes montrent que le traitement standard est moins efficace chez les co-infectés.</p> <p>Les cirrhoses compensées peuvent être traitées et les cirrhoses graves éventuellement transplantées.</p>	

<p>Soixante-dix pour cent des patients VIH+ ont des marqueurs sérologiques d'infection par le VHB récente ou ancienne ; 10 % des patients ont des marqueurs d'infection par le VHB persistante.</p> <p>Des thérapeutiques disponibles contre le VHB peuvent faire appel à des antirétroviraux posant de difficiles problèmes de stratégie d'utilisation face aux risques de mutation pour les deux virus (VHB et VIH).</p> <p>Contrairement au cas du VHC, l'éradication du VHB n'est pas obtenue par les traitements actuels dont la durée n'est pas prévisible.</p>	
---	--

--	--

Recommandations	
<p>VHC</p> <p>L'infection par le VHC doit être systématiquement recherchée chez les patients infectés par le VIH par un test Elisa.</p> <p>Les sujets immunodéprimés séronégatifs VHC doivent bénéficier d'une PCR qualitative.</p> <p>Les sujets exposés au risque doivent faire l'objet d'un dépistage répété du VHC.</p> <p>Les patients co-infectés virémiques pour le VHC doivent faire l'objet d'un projet thérapeutique concerté quel que soit le chiffre de leurs transaminases. Une ponction biopsie est habituellement proposée. Elle pourrait être remplacée par des combinaisons de marqueurs biochimiques à valider au cours de l'infection par le VIH.</p> <p>Certaines situations particulièrement favorables peuvent dispenser d'une évaluation histologique.</p> <p>Le traitement de l'infection par le VHC chez les co-infectés fait appel à la bithérapie PEG-interféron-ribavirine comme chez les mono-infectés. Les résultats sont inférieurs en termes de tolérance et d'efficacité. L'immunodépression joue un rôle dans l'échec du traitement.</p> <p>VHB</p> <p>Le statut biologique précis de l'infection par le VHB doit être déterminé chez les patients infectés par le VIH. Il a pour but de reconnaître les patients ayant ou ayant eu une réplication virale active y compris lorsqu'ils reçoivent de la lamivudine.</p> <p>Les sujets indemnes de tout marqueur biologique d'infection par le VHB doivent être largement vaccinés.</p> <p>L'évaluation de la gravité de l'hépatite B repose sur la biopsie hépatique, mais on peut admettre que toute réplication virale B doit faire l'objet d'un traitement. Il n'est pas actuellement possible de proposer de schéma standard et consensuel pour le traitement de l'hépatite B chez les patients co-infectés. Les antirétroviraux actifs sur le VHB peuvent être utilisés associés entre eux ou à l'interféron. Le choix des médicaments est paradoxalement moins complexe pour les patients relevant d'un traitement pour le VIH.</p>	

Annexe 12-1

STEATOSE ET VIH

La stéatose hépatique est habituellement attribuée à une origine alcoolique. Néanmoins, la stéatose peut être secondaire à l'obésité, la nutrition parentérale, une hépatite médicamenteuse ou toxique, un diabète de type 2, une cachexie,

etc. Il existe, par ailleurs, une association entre la survenue d'une stéatose hépatique, résistance à l'insuline et hyperinsulisme tant chez les personnes présentant une surcharge pondérale que chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Chez les patients infectés par le VIH, la stéatose hépatique semble fréquente mais la prévalence exacte de cette atteinte hépatique est probablement sous-évaluée du fait de l'accès moindre des patients VIH+ à la ponction biopsie hépatique (PBH) et essentiellement rapportée avant l'ère des multithérapies antirétrovirales (avant 1996).

Une étude menée entre 1989 et 1994 (n = 1836) chiffre l'incidence de la stéatose hépatique à 1,3 pour 1 000 patients par année (IC 95 = 0,2 – 4,5) ; elle est donc faible.

De multiples facteurs peuvent contribuer, directement ou indirectement, à une stéatose hépatique chez les patients VIH+ :

- la consommation d'alcool peu ou mal évaluée chez les patients VIH+ ;
- le traitement antirétroviral notamment comportant des IN ;
- le VHC, facteur de la stéatose associée ;
- le VIH qui pourrait avoir une action directe ;
- les troubles lipidiques (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie mixte) isolés ou associés au syndrome de la lipodystrophie.

Plusieurs études, notamment chez la souris transgénique, démontrent que le VHC est capable, via les protéines de core, d'induire directement la stéatose hépatique. Il existerait une interaction directe et réciproque entre les protéines de core du VHC et l'intervention des fénobibrates au sein du métabolisme lipidique.

L'influence de la co-infection à VHC et de la lipodystrophie sur la stéatose n'a pas été étudiée au cours de l'infection à VIH.

Annexe 12-2

QUALITE DE VIE

Évaluation de la qualité de vie

Avant de commencer un traitement anti-VHC dont les implications psychologiques, sociales, comportementales, professionnelles et familiales peuvent susciter un intérêt véritable de la part du patient et de son entourage comme de son médecin, il peut être recommandé d'évaluer l'impact de la maladie et des traitements sur la qualité de vie du patient.

Cette mesure nécessite le développement d'outils spécifiques dont l'objectif est d'obtenir une quantification standardisée d'une notion qualitative complexe afin de permettre des comparaisons.

Quels questionnaires ?

Les questionnaires de qualité de vie ont pour principe d'évaluer les différents domaines en rapport avec la santé. Ces questionnaires s'attachent à évaluer les activités, les humeurs, les fonctions cognitives, ou une série de symptômes et leurs conséquences sur différents aspects de la vie quotidienne.

Il existe des questionnaires génériques : SIP (Sickness Impact Profil) ; Short Form 36 item (SF 36) ; Northingham Health Profil.

Des questionnaires spécifiques sont également disponibles, qui évaluent l'intensité de la symptomatologie dépressive (grille EVA), (Beck Depression Inventory [BDI]), l'anxiété-état (STAI-E) et l'anxiété-trait (STAI-T), le dépistage des problèmes d'alcool (Alcohol Use Disorders Identification Test [AUDIT]), l'attitude des patients par rapport aux médicaments (Drug Attitude Inventory [DAI-10]).

Ces bilans psychologiques, addictologiques, etc., proposés au début du traitement peuvent être répétés à M + 1, M + 3, M + 6, M + 9 et M + 12 (M = mois).

BIBLIOGRAPHIE

1. GOUZEL P., SALMON D., PIALOUX G. et al. Co-infection VIH-VHC à l'hôpital, enquête nationale (APPIT/AP-HP). InVS juin 2001. InVS, coll. « Rapports », février 2002.
2. ZYLBERBERG H., POL S. Reciprocal interactions between HIV and HCV infections. Clin Infect Dis 1996 ; 23 : 1117-1125.
3. POYNARD T., MARCELLIN P., LEE S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998 ; 352 : 1426-1432.
4. SOTO B., SANDOZ-QUIJANO A., RODRIGO L. et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997 ; 26 : 1-5.
5. POL S., VALLET-PICHARD A., FONTAINE H. Hepatitis C and HIV coinfection at the era of HAART. J of Virol Hepatitis 2002 ; 9 : 1-8.
6. POL S., FONTAINE H., CARNOT F. et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C : a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. J Hepatol 1998 ; 29 : 12-19.
7. PENNING M., LUKASHOV V. et al. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HIV replication among HCV seroconverters. Virology 1998 ; 244 : 504-512.

8. DARBY S.C., EWART D.W., GIANGRANDE P.L.F. et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997 ; 350 : 1425-1431.
9. BELD SORIANO V., GARCIA-SAMANIEGO J., VALENCIA E. et al. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 1-4.
10. GREUB G., LEDERGERBER B., BATTEGAY M. et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection : the swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1800-1805.
11. JOHN M., FLEXMAN J., FRENCH M.A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors : an immune restoration disease ? *AIDS* 1998 ; 12 : 2289-2293.
12. RUTSCHMANN O.T., NEGRO F., HIRSCHEL B. et al. Impact of treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 783-785.
13. ZYLBERBERG H., CHAIX M.L., RABIAN C et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 1104-1106.
14. GISOLF E.H., DREEZEN C., DANNER S.A. et al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1234-1239.
15. SULKOWSKI M.S., THOMAS D.L., CHAISSON R.E. et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B infection. *JAMA* 2000 ; 283 : 74-80.
16. DEN BRINKER M., WIT F.W., WERTHEIM-VAN DILLEN P.M. et al. Hepatitis B and C co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2000 ; 14 : 2895-2902.
17. MANNS M.P., M.C. HUTCHISON J.G., GORDON S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-965.
18. SALMON-CERON D., CHAUVELOT-MOACHON L., ABAD S. et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *Lancet* 2001 ; 357 : 1803.
19. SORIANO V., SULKOWSKI M., BERGIN C. et al. Care of patients with HCV and HIV co-infection : recommendations from the HIV-HCV international panel. *AIDS* 2002 ; 16 : 1-16.
20. SOBESKY R., MATHURIN P., CHARLOTTE F. et al. Modeling the impact of alfa interferon treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C : a dynamic view. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 378-386.
21. DENIS F., ADJIDE C.C., ROGEZ S. et al. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. *Pathol Biol* 1997 ; 45 : 701-708.

22. COLIN J.F., CAZALS-HATEM D., LORIOT M.A. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1306-1310.
23. HOFER M., JOLLER-JEMELKA H.I., GROB P.J. et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 : 6-13.
24. ZYLBERBERG H., JIANG J., PIALOUX G. et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 968-791.
25. BENHAMOU Y., KATLAMA C., LUNEL F. et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 705-712.
26. HONKOOP P., DE MAN RA, HEIJTINK R.A. et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet* 1995 ; 346 : 1156-1157.
27. ALTFELD M., ROCKSTROH J.K., ADDO M. et al. Reactivation of hepatitis B in a long term anti-HBs positive patient with AIDS following withdrawal. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 306-309.
28. BENHAMOU Y., BOCHET M., THIBAUT V. et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet*. 2001 ; 358 : 718-723.
29. SULKOWSKI M.S., THOMAS D.L., MEHTA S.H. et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz – containing antiretroviral therapy : note of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002 ; 35 : 182-199.

Maladies opportunistes et morbidité liées au VIH

Les progrès thérapeutiques récents dans la prise en charge de l'infection par le VIH ont permis de diminuer notablement l'incidence des maladies opportunistes. Celles-ci n'ont toutefois pas disparu : le nombre de nouveaux cas de SIDA notifiés en France a été de 1 700 en 2000 et cette même année, les événements SIDA représentaient encore environ la moitié des causes de décès chez les patients séropositifs.

De nombreux praticiens étant amenés à prendre en charge ces patients, parfois dans le contexte de l'urgence, il apparaît utile d'établir en 2002 des recommandations synthétiques de prise en charge de ces pathologies opportunistes : c'est la raison pour laquelle seront abordées dans ce chapitre non seulement les **prophylaxies des infections opportunistes**, comme dans les éditions antérieures du rapport du groupe d'experts, mais également les grandes lignes de leur **thérapeutique curative** et celles du **traitement des pathologies tumorales** fréquentes chez les porteurs du VIH.

Lorsque ces infections opportunistes surviennent chez des malades naïfs d'antirétroviraux — ou en arrêt depuis longtemps — il existe une difficulté relative à la coordination entre la **prise en charge de ces pathologies** et l'**instauration d'un traitement antirétroviral hautement actif** (HAART). En effet, dans les premiers mois suivant la mise en place d'un traitement par HAART, l'expression clinique de certaines infections peut être favorisée par une réaction inflammatoire exacerbée par la restauration immunitaire : il s'agit principalement des infections dues aux *herpesviridae* (HSV, VZV, CMV) et aux mycobactéries (tuberculose, mycobactéries atypiques) [1, 2]. Chez les patients fortement immunodéprimés, il est d'ailleurs recommandé de s'assurer de l'absence de pathologie infectieuse latente à l'instauration des antirétroviraux et des prophylaxies primaires (réalisation de radiographie pulmonaire, fond d'œil, et au moindre doute, hémocultures pour mycobactéries et recherche de marqueurs de réactivation du CMV) pour limiter le risque de survenue de ces **syndromes de restauration immunitaire**. L'existence de ces syndromes est une des raisons qui peut

amener, particulièrement dans les infections précitées, à différer l'initiation des antirétroviraux de plusieurs semaines après la mise en place du traitement de l'infection opportuniste ; ce délai permet également de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance de la thérapeutique anti-infectieuse. En revanche, il va de soi qu'en cas de pathologies opportunistes dénuées de traitements spécifiques (telles cryptosporidiose ou LEMP), le traitement antirétroviral doit être débuté le plus rapidement possible, la restauration immunitaire étant le meilleur moyen de contrôler l'infection.

EPIDEMIOLOGIE

Incidence des décès, du SIDA et des différentes pathologies classantes [3]

L'introduction des bithérapies, puis des trithérapies, a été associée à une diminution de plus de 75 % des décès et de l'incidence du SIDA. L'incidence du SIDA est ainsi passée de 202 à 42 cas pour 1 000 patients-années (PA) entre 1995 et 1997 et celle des décès de 109 à 22 pour 1 000 PA, avec une stabilisation à partir du second semestre 1997.

Une diminution de l'incidence des premiers épisodes des pathologies les plus fréquentes au cours de l'infection à VIH, qu'elles soient ou non inaugurales du SIDA, a été observée à partir de début 1996, un peu avant la diffusion des antiprotéases. Elle a commencé à se stabiliser à partir du second semestre 1997 à des incidences très basses. Depuis 1996, la plupart des pathologies (maladie à CMV, candidose œsophagienne, infection à mycobactéries atypiques, maladie de Kaposi, PCP, encéphalopathie, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose, cryptosporidiose) ont vu leur incidence diminuer de plus de 70 %, voire 90 % en ce qui concerne la cryptosporidiose. En dehors de la pneumopathie bactérienne récidivante, dont l'incidence au premier semestre 2000 est de 18 cas pour 1 000 PA, toutes les autres pathologies ont une incidence inférieure à 10 cas pour 1 000 PA, voire pour la plupart d'entre elles inférieure à 5 cas pour 1 000 PA (7 cas pour 1 000 PA pour la candidose œsophagienne, 4 cas pour 1 000 PA pour les infections à CMV et la PCP, 3 cas pour 1 000 PA pour la maladie de Kaposi, la toxoplasmose cérébrale et les infections à mycobactérie atypique, 2 cas pour 1 000 PA pour les lymphomes). Certaines pathologies deviennent très rares, comme la cryptosporidiose, pour laquelle l'incidence est de 1 cas pour 1 000 PA. Pour l'instant, aucune remontée des différentes incidences n'est observée.

La baisse d'incidence des lymphomes depuis l'apparition des HAART est bien moindre que pour les autres manifestations cliniques de l'infection à VIH puisque l'incidence des lymphomes systémiques n'a diminué que de moitié (réduction concernant d'ailleurs plus les lymphomes à grandes cellules immunoblastiques, survenant dans un contexte de déficit immunitaire profond, que les lymphomes de

Burkitt et la maladie de Hodgkin) et celle des lymphomes cérébraux primaires de seulement un tiers [4].

Causes de mortalité [5]

Dans l'enquête nationale sur les causes de décès des patients infectés par le VIH au cours de l'année 2000 (enquête « Mortalité 2000 »), impliquant 185 services impliqués dans le suivi des patients sur l'ensemble du territoire français, 975 décès ont été déclarés.

Parmi les 774 premiers dossiers validés, la cause de décès était directement liée au SIDA dans 367 cas (47 %), dont 209 imputables à des infections opportunistes, 73 à des tumeurs et 25 aux deux types de pathologies intriquées. Parmi les 638 affections classantes SIDA notifiées chez ces 367 patients, les plus fréquentes étaient : lymphome malin non hodgkinien (n = 81), infection à CMV (n = 78), pneumocystose pulmonaire (n = 49), mycobactériose atypique (n = 48), toxoplasmose cérébrale (n = 44), maladie de Kaposi (n = 37), tuberculose (n = 30).

Parmi les causes non directement liées au SIDA, une complication de l'infection par le VHC était mentionnée pour 10 % du total des cas, un cancer non classant SIDA et non lié au VHC/VHB pour également 10 % et une infection bactérienne (prouvée ou présumée) pour 5 %.

PNEUMOCYTOSE ET TOXOPLASMOSE

La pneumocystose et la toxoplasmose sont encore révélatrices de SIDA chez les patients non suivis en 2002. Les jeunes internes et médecins des urgences doivent être formés à ces pathologies.

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cps à 160/800/j) pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie est recommandée lorsque existe une hypoxie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose.

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique), voire en aérosols (300 mg/j) dans des présentations peu sévères.

L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg x 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées ou le trimétrexate (Neutrexin[®]) intraveineux (45 mg/m² associé à l'acide

folinique 20 mg/m² toutes les 6 heures) dans les formes sévères, constituent d'autres alternatives thérapeutiques.

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement d'entretien de la pneumocystose est principalement le cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 (1 cp/j). Les traitements alternatifs peuvent être l'atovaquone (1500 mg/j en une prise), la dapsonne (Disulone[®] 100 mg/j) ou la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg).

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide[®] 100 mg le 1^{er} jour puis 50 à 75 mg/j associée à 25 mg/j d'acide folinique) et sulfadiazine (Adiazine[®] 4 à 6 g/j) pendant 6 semaines. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (Dalacine[®] 2,4 g /j sous forme intraveineuse ou orale).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine [1].

Un traitement anticonvulsivant est souvent associé au traitement antitoxoplasmique au cours des premières semaines de la phase d'attaque.

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement d'entretien réside dans la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j associée à 25 mg x 3/semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j).

L'utilisation de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établie.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

La prévention de la pneumocystose est justifiée lorsque le taux de lymphocytes TCD4 est inférieur à 200/mm³ (ou < 15 % des lymphocytes totaux). De plus, la prévention est recommandée si un patient est traité par chimiothérapie ou corticothérapie prolongée. La prévention de la toxoplasmose est justifiée en présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* si les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 100/mm³ ; si les anticorps anti-*Toxoplasma gondii* sont absents, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement.

Le choix préférentiel de prophylaxie mixte est représenté par la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole, la posologie « forte » 160/800 serait préférable lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 100/mm³ dans

l'objectif d'une meilleure prévention de la toxoplasmose cérébrale. Le schéma d'administration incluant 3 prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament.

Lorsqu'un patient a interrompu sa prophylaxie pour intolérance non sévère, le clinicien peut envisager sa réintroduction à doses progressivement croissantes (un protocole utilisant la formulation liquide 40/200 a prouvé sa meilleure tolérance ; 1 ml J1-J3 ; 2 ml J4-J6 ; 5 ml J7-J9 ; 10 ml J10-J12 ; 20 ml J13-J14 ; 160/800 en comprimé à partir de J15) [2].

L'alternative au cotrimoxazole pour une prophylaxie mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose est l'utilisation de dapsons (50 mg/j) associée à la pyriméthamine (50 mg/semaine) et acide folinique (25 mg/semaine) ; si une prévention de la toxoplasmose n'est pas nécessaire, la dapsons seule (50 à 100 mg/j) peut être utilisée. Il est possible d'utiliser l'atovaquone (1 500 mg/j), mais la prophylaxie antitoxoplasmique n'est pas établie, ou des aérosols mensuels de 300 mg de pentamidine qui n'ont bien sûr qu'une action préventive vis-à-vis de la pneumocystose pulmonaire. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou un régime comprenant de l'atovaquone, constitue une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

Arrêt et reprise des prophylaxies sous HAART

Lorsque sous HAART, la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$ (et $>15\%$) pendant au mois 3 mois, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [3-5]. Il semble prudent d'attendre une durée de restauration immunitaire d'au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [6, 7].

Cependant, la prévention devra être reprise si le taux des T CD4 revient aux chiffres habituels de prescription du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique. En cas d'arrêt de la thérapeutique chez un patient ayant eu initialement un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$, il sera prudent de reprendre une prophylaxie avec une marge de sécurité supplémentaire (300-350 CD4) compte tenu du risque de décroissance rapide des lymphocytes justifiant d'ailleurs une surveillance rapprochée clinique et biologique.

TUBERCULOSE

Les patients infectés par le VIH ont un risque accru de développer une tuberculose, qu'il s'agisse de la réactivation endogène d'une infection ancienne à *Mycobacterium tuberculosis* restée jusque-là latente, ou bien de l'expression d'une infection aiguë après contact avec un sujet infecté.

Le risque d'exprimer une tuberculose est d'autant plus élevé :

- qu'il existe un antécédent de tuberculose ou de primo-infection insuffisamment traitée ;
- que le patient vit ou a vécu parmi une population à prévalence élevée de tuberculose (migrants, détenus, toxicomanes, personnels soignants) ;
- que son immunodépression est marquée ;
- que son IDR est positive (> 5 mm).

Au décours de la mise en route d'une trithérapie antirétrovirale, on observe également des réactivations de tuberculose ganglionnaire.

Traitement curatif [1-4]

Le traitement curatif d'une tuberculose maladie doit être parfaitement réfléchi du fait des nombreuses interactions médicamenteuses et surveillé pour prévenir l'émergence de souches résistantes.

Formes sensibles

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de tri- ou de quadrithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou la rifabutine) le pyrazinamide (20 mg/kg/j) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg/j), ce dernier étant surtout utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance. Après résultat de l'antibiogramme et en absence de résistance, ce traitement est poursuivi par une bithérapie de rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante d'une IP ou d'un INN) et isoniazide.

La durée totale du traitement dépend de la localisation : forme pulmonaire ou monoganglionnaire : durée totale d'au moins 9 mois, surtout si les modalités d'administration habituelle n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 %) ; forme disséminée ou pluriganglionnaire : 9-12 mois, forme neuroméningée : 12 mois environ.

Une mauvaise observance est à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes. De telles souches restent rares en France. Tous les efforts doivent viser à maintenir cette situation. L'aide à la prise du traitement par un tiers en cas de mauvaise compliance prévisible peut y contribuer.

Formes résistantes

Il n'est pas possible de codifier le traitement des cas de tuberculose multirésistante (définie par une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine au minimum). Le choix des traitements alternatifs doit être décidé en milieu spécialisé au vu des données de l'antibiogramme.

Les aminosides (streptomycine ou amikacine), les fluoroquinolones (oxofloxacine, levofloxacine ou moxifloxacine) et l'éthionamide peuvent être envisagés. La durée du traitement recommandée est de 18 à 24 mois après la négativation bactériologique.

Interactions avec les antiprotéases et les inhibiteurs non nucléosidiques [5]

La **rifampicine**, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP.

En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices. L'association des INN avec la rifampicine est déconseillée compte tenu d'une baisse significative de leur concentration plasmatique (diminution d'environ un tiers); en cas d'indication formelle, l'utilisation concomitante de la rifampicine et de l'éfavirenz semble néanmoins possible sous réserve d'une augmentation de la posologie de l'INN à 800 mg/j et d'un contrôle régulier de sa concentration.

La **rifabutine** est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (Tableau 13-I) tiennent compte de l'interaction réciproque, à savoir une diminution des concentrations de l'IP par l'effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite, augmentant les risques d'uvéïte, d'arthralgies et de leucopénie.

La rifabutine doit être réduite de moitié à la posologie de 150 mg/j en association avec l'indinavir, dont la posologie doit être augmentée (1 000 à 1200 mg/8 h), avec l'amprénavir et le nelfinavir. La rifabutine doit être réduite au quart de dose à la posologie de 150 mg trois jours par semaine en association avec l'association ritonavir-saquinavir ou lopinavir-ritonavir. Un dosage des concentrations plasmatiques résiduelles des IP est par ailleurs recommandé.

L'utilisation de la rifabutine est possible avec l'éfavirenz en augmentant sa posologie à 450 voire 600 mg/j. Selon des données préliminaires, l'association rifabutine-névirapine semble possible sans modification de dose (*voir Chapitre 9*).

Tableau 13-I Interactions rifabutine, IP, INN

Inhibiteurs de protéase	Posologie de rifabutine
IDV, 1 000 ou 1 200 mg 3 x/j	150 mg/j ou 300 mg x 2/sem
NFV, 1 250 mg x 2/j	150 mg/j ou 300 mg x 2/sem

APV, 1 200 mg x 2/j	150 mg/j ou 300 mg x 2/sem
SQV/RTV, 400/400 mg x 2/j	150 mg x 3/sem (ou 1 jour sur 2)
LPV/RTV 400/100mg x 2/j	150 mg x 3/sem (ou 1 jour sur 2)
Tout IP associé à RTV 100mg x 2/j	150 mg x 3/sem (ou 1 jour sur 2)
INN	
EFV, 600mg/j	450 à 600mg/j
NVP, 200mg x 2/j	300mg/j

Prophylaxie secondaire

Lorsque la compliance est jugée bonne, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles pour recommander une prophylaxie secondaire. Cependant, le risque potentiel de rechute impose une surveillance clinique et radiologique rapprochée.

Ceci n'est pas le cas dans tous les pays. Une étude récente menée chez les mineurs d'Afrique du Sud révèle un doublement du taux de rechute de la tuberculose en cas d'infection par le VIH [6].

Prophylaxie primaire

Deux types de mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition et la chimioprophylaxie.

Prévention de l'exposition

L'application des mesures d'isolement respiratoire des patients présentant une tuberculose pulmonaire pendant la phase de contagiosité (15 jours de traitement efficace pour un sujet bacillifère) et de surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l>IDR) est fondamentale.

Les personnes atteintes par le VIH doivent être informées que certaines situations ou certaines activités professionnelles augmentent le risque d'exposition au bacille tuberculeux (employés dans les hôpitaux, les prisons, les foyers...). Chaque situation doit être analysée au cas par cas en concertation avec le médecin du travail. En cas de situation à risque élevé d'exposition, une surveillance clinique et radiologique annuelle doit être proposée.

Chimioprophylaxie

Plusieurs études menées en Haïti, en Afrique, en Espagne et récemment au Brésil ont démontré l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose-maladie chez des patients atteints par le VIH présentant une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration).

Ces résultats ne peuvent être extrapolés à la France dans la mesure où l'incidence de la maladie est beaucoup plus faible.

En France, la chimioprophylaxie de la tuberculose ne doit être envisagée que chez des sujets dont on a vérifié au préalable par l'examen clinique ou radiologique qu'ils sont indemnes d'une primo-infection ou d'une tuberculose active.

La découverte d'une séropositivité VIH justifie chez chaque patient la réalisation d'une IDR. Lorsque l'induration est supérieure à 5 mm, la pratique d'une radiographie pulmonaire est recommandée.

En pratique, une prévention de la tuberculose est recommandée pour toute personne atteinte par le VIH :

- après contact infectant avec le bacille tuberculeux, quel que soit le résultat de l'IDR, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal antérieur ;
- pour les patients chez lesquels le portage de BK est probable au vu des résultats de leur IDR (induration > 5 mm chez un non vacciné, induration > 10 mm chez un vacciné par le BCG) et dont la situation sociale renforce la présomption d'un portage latent (migrants, toxicomanes, détenus, soignants...).

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B₆ (50 mg/j).

Une association isoniazide (300 mg/jour)-rifampicine (600 mg/j) pendant 3 mois offrirait, selon une étude menée en Ouganda, une durée de protection supérieure. Cette association pose par contre le problème des interactions avec une trithérapie antirétrovirale comportant un IP ou un INN.

L'association rifampicine-pyrazinamide durant 2 mois serait plus efficace. Par contre, elle a été à l'origine d'une trentaine de cas d'hépatites toxiques graves et doit être évitée chez tout patient porteur d'une hépatopathie sous-jacente. Cette dernière association est privilégiée après contact avec un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

Du fait du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué chez tout patient atteint par le VIH.

Réactions paradoxales sous HAART [7]

Définies habituellement comme une exacerbation de signes cliniques (fièvre, adénomégalie, sérite...) ou radiologiques de tuberculose, elles surviennent dans les trois mois suivant l'introduction concomitante d'un HAART et d'un traitement antituberculeux efficace. D'évolution le plus souvent favorable, les formes les plus sévères peuvent nécessiter l'adjonction d'une brève corticothérapie. L'introduction différée de un à deux mois des HAART après la mise en route du traitement antituberculeux permettrait d'en réduire le risque de survenue.

INFECTIONS A *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Les infections à *M. avium* représentent une pathologie moins préoccupante depuis l'apparition des HAART [1]. Elles peuvent être révélatrices d'une atteinte par le VIH méconnue ou surviennent en cas d'échec immunologique sévère lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 50/mm³. Dans la mesure où le réservoir de germes est ubiquitaire, les efforts de prévention doivent porter sur la mise en œuvre de la prophylaxie primaire. La mise à disposition de l'azithromycine a permis une simplification des schémas thérapeutiques.

Traitement curatif [2-4]

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 à 1,5 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). Le traitement d'attaque est prolongé 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire.

En cas d'échec clinique ou microbiologique, le risque est grand d'être confronté à une souche résistante à la clarithromycine. Dans ce cas, il est recommandé de poursuivre la clarithromycine, la rifabutine et d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j).

Traitement d'entretien

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine : elle présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les IP ou les INN. Le traitement doit être prolongé à vie en l'absence de restauration immunitaire et pour une durée totale de 12 mois minimum si un traitement par HAART est débuté.

Prophylaxie primaire

Prévention de l'exposition

M. avium est présent dans l'environnement, plus particulièrement dans la terre, l'eau et certains aliments. Il n'y a pas de recommandation spécifique pour prévenir une contamination aérienne ou digestive. Il n'a jamais été documenté de transmission interhumaine.

Chimioprophylaxie

Elle est à débiter si les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 50 à 75/mm³.

L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg par semaine), la rifabutine (300 mg/j) est une alternative mais les interactions avec les IP et les INN rendent son utilisation plus délicate. La clarithromycine n'a pas d'AMM dans cette indication en France. L'association azithromycine-rifabutine serait plus active qu'une monothérapie mais les risques de toxicité, d'interaction, le coût et l'absence de bénéfice en terme de survie de cette association ne font pas recommander son utilisation.

Avant de débiter une prophylaxie primaire des infections à *M. avium*, il est recommandé d'éliminer une tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) et une infection à *M. avium* latente ou débutante. S'il existe un doute clinique ou radiologique, il est utile de réaliser des hémocultures sur milieu spécifique.

Arrêt et reprise des prophylaxies sous HAART

L'arrêt de la **prophylaxie primaire** [5, 6] est validé par deux études prospectives randomisées après une réponse durable à un HAART (CD4 > 100/mm³ depuis au moins 3 mois). La reprise de la prophylaxie est recommandée si les lymphocytes T CD4 redescendent à moins de 75/mm³.

L'arrêt d'un **traitement d'entretien** [7, 8] peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois sous HAART. Des rechutes ont toutefois été rapportées, notamment sous des formes localisées malgré un taux de lymphocytes T CD4 élevé.

La reprise du traitement d'entretien est conseillée (bithérapie par clarithromycine et rifabutine ou éthambutol) si les lymphocytes T CD4 redeviennent inférieurs à 100/mm³. En cas d'arrêt de la thérapeutique chez un patient ayant eu initialement un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm³, il sera prudent de reprendre une prophylaxie avec une marge de sécurité supplémentaire (200 CD4), compte tenu du risque de décroissance rapide des lymphocytes justifiant une surveillance rapprochée clinique et biologique.

INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS

Traitement curatif

Les traitements de référence sont le ganciclovir (Cymevan[®] à la dose de 10 mg/kg/j) et le foscarnet (Foscavir[®] à la dose de 180 mg/kg/j) en deux perfusions intraveineuses, jusqu'à cicatrisation du foyer de rétinite, c'est-à-dire habituellement pendant 21 jours, ou pendant 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les effets indésirables potentiels guident le choix entre ces deux médicaments (hématologiques pour le ganciclovir : neutropénie, thrombopénie ; rénale et digestive, essentiellement, pour le foscarnet, qui doit être administré en perfusion intraveineuse lente, avec hydratation intraveineuse concomitante par NaCl isotonique.

Dans le cadre des rétinites, les traitements alternatifs sont :

- le cidofovir (Vistide[®]) 5 mg/kg/semaine en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines, associé au probénécide (2 g per os 3 heures avant la perfusion, puis 1 g per os 2 heures et 8 heures après) afin de diminuer le risque de toxicité rénale [1, 2] ;
- le valganciclovir (Valcyte[®]) (900 mg 2 fois/jour), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses ;
- les injections intravitréennes de ganciclovir hebdomadaires ;
- la mise en place d'un dispositif intravitréen relarguant du ganciclovir (Vitrasert[®]) efficace pendant 6 à 9 mois [3].

Les deux derniers traitements doivent être associés à un traitement systémique par valganciclovir (900 mg 2 fois/j) ou ganciclovir oral (1 000 mg x 3/j) afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaire de la maladie à CMV [2, 4]. Le ganciclovir oral ne peut être utilisé seul en traitement curatif [5]. En cas d'atteinte neurologique ou de résistance à une monothérapie par ganciclovir ou foscarnet intraveineux, on peut proposer une association des deux, aux posologies classiques.

Prophylaxie secondaire

Rétinites à CMV

Une prophylaxie secondaire s'impose, après tout épisode de rétinite à CMV, tant que persiste l'immunodépression, du fait de la survenue systématique de rechute dans un délai moyen de 2 à 3 semaines en l'absence de traitement de maintenance ou de restauration immunitaire.

Plusieurs traitements, d'efficacité validée par des essais contrôlés, sont possibles :

- traitement per os : le valganciclovir (900 mg 1 fois/jour) doit être privilégié car il évite la contrainte d'un traitement intraveineux et les risques infectieux liés à la pose d'un cathéter central ; son efficacité et sa tolérance hématologique sont similaires à celles du ganciclovir IV dans un essai contrôlé ;

- traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/jour), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 j/semaine) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;

- injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours ou dispositif intravitréen relarguant du ganciclovir (efficace pendant 6 à 9 mois) associé à un traitement préventif systémique par valganciclovir ou ganciclovir oral afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaire de la maladie à CMV.

Localisations extra-rétiniennes

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont plus limitées, ne concernent que les traitements parentéraux par ganciclovir et foscarnet et n'ont pas été évaluées par des études randomisées. Les médicaments utilisés sont les mêmes et aux mêmes posologies que dans l'indication rétinienne.

La prophylaxie secondaire des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode.

Les atteintes neurologiques justifient une prophylaxie systématique des rechutes par une association de ganciclovir et de foscarnet parentérale (aux doses préconisées pour la prévention des rechutes de rétinite).

L'indication d'un traitement prophylactique doit prendre en compte le statut immuno-virologique du patient, en particulier la restauration immunitaire potentielle sous trithérapie antirétrovirale, et en cas de rétinite, la localisation du foyer par rapport à la macula, et l'état de l'œil controlatéral.

Le choix du traitement dépend de la toxicité potentielle des molécules disponibles (principalement hématologique pour le ganciclovir et le valganciclovir, rénale pour le foscarnet et le cidofovir), de l'existence de diarrhée chronique et/ou de malabsorption limitant les chances d'efficacité des traitements per os, des contraintes et des risques des traitements parentéraux au long cours (nécessité

de perfusion quotidienne, de cathéter central, risque infectieux et impact sur la qualité de vie), et du choix du patient.

Prévention primaire

Prévention de l'exposition

Les personnes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-CMV au début de leur prise en charge, et en cas d'indication transfusionnelle non urgente, bénéficier de transfusion de sang déleucocyté ou séro-CMV négatif si cette recherche est négative.

Prophylaxie primaire

Elle ne se discute que chez les patients séropositifs pour le CMV, atteints d'un déficit immunitaire sévère ($CD4 < 50/mm^3$). Le bénéfice du ganciclovir oral dans cette indication, évalué par deux essais randomisés contre placebo, est limité, car s'il diminue le risque de rétinite à CMV dans l'une des deux études, il ne modifie pas la durée de survie, il comporte un risque de toxicité hématologique, d'émergence de souches résistantes et il a un coût élevé [6, 7]. Le valganciclovir, prodrogue du ganciclovir, n'a pas été évalué dans cette situation. La prophylaxie primaire n'est donc pas actuellement recommandée. L'aciclovir est inefficace dans cette indication, de même que le valaciclovir, auquel une surmortalité a été associée dans un essai randomisé.

Le dépistage précoce des manifestations de maladie à CMV par l'examen systématique du FO demeure une stratégie de prise en charge efficace : sa périodicité de réalisation est fonction du nombre de lymphocytes T CD4 (tous les mois si ceux-ci sont inférieurs à $100/mm^3$) et de la présence de marqueurs virologiques prédictifs de survenue d'une maladie à CMV (antigénémie pp65 ou PCR-CMV).

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire sous HAART

Une interruption de la prophylaxie secondaire peut être proposée aux patients lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à 100 à $150/mm^3$ depuis au moins 6 mois, indépendamment du niveau de charge virale plasmatique VIH-1. Une interruption de la prophylaxie secondaire peut être proposée aux patients ayant une telle restauration immunitaire, sous couvert d'une surveillance ophtalmologique régulière [8-10]. En effet, d'une part de rares mais authentiques rechutes ont été observées chez des patients ayant plus de 100 à 150 lymphocytes T CD4/ mm^3 , d'autre part la restauration immunitaire induite par le traitement comporte un risque d'uvéïte, dont l'incidence est estimée à 0,1 à 0,9 personnes-années, et dont le traitement

repose sur la corticothérapie locale ou générale. Des réactivations de l'infection à CMV à expression colique, pancréatique, ganglionnaire peuvent également être observées pendant la phase de restauration immunitaire.

Compte tenu de leur valeur prédictive pour la survenue d'une rétinite, la surveillance périodique des marqueurs virologiques de l'infection à CMV est recommandée, d'autant plus fréquemment que les lymphocytes T CD4 sont bas [11].

La prophylaxie secondaire doit être réintroduite lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 devient inférieur à 100 à 150/mm³. En cas d'arrêt du traitement ARV chez un patient ayant eu initialement un taux de CD4 inférieur à 100/mm³, il sera prudent de reprendre une prophylaxie avec une marge de sécurité supplémentaire (200-250 CD4) compte tenu du risque de décroissance rapide des lymphocytes, justifiant d'ailleurs une surveillance rapprochée clinique et biologique.

Pour ce qui concerne les autres localisations de maladie à CMV, les données publiées restent limitées. Les rechutes surviennent au même niveau de déficit immunitaire que les rétinites, et les indications d'arrêt et de reprise de la prophylaxie secondaire sont théoriquement identiques.

CRYPTOCOCCOSE

Traitement curatif

Le traitement de référence repose sur l'amphotéricine B (Fungizone[®]) intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la flucytosine (Ancotil[®]) per os ou IV, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 doses) pendant 15 jours. Ce traitement est ensuite relayé par le fluconazole (Triflucan[®]) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) jusqu'à la négativation de la culture du LCR, et pendant un minimum de 8 semaines [1]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) peut être utilisée.

Prophylaxie secondaire

Les patients ayant présenté une cryptococcose doivent recevoir, une fois le traitement curatif complété, un traitement d'entretien. Ce traitement d'entretien repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 à 400 mg/jour en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox[®]) [2, 3]. Dans les rares situations de résistance ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg/j en 1 prise. En cas de résistance aux azolés, on utilise l'amphotéricine B, par voie IV, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine [1].

Prophylaxie primaire

Il n'est pas recommandé de réaliser une surveillance des patients asymptomatiques même très immunodéprimés, par le test antigénique cryptococcique. Ce dépistage peut s'avérer utile dans le bilan d'une fièvre chez un patient ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm³.

L'efficacité de l'itraconazole et du fluconazole pour la prévention primaire de la cryptococcose a été démontrée dans des essais cliniques randomisés. Toutefois, la prévalence faible de cette infection opportuniste en France conduit à ne pas recommander de prophylaxie primaire de la cryptococcose.

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire sous HAART

On ne dispose pas d'études randomisées pour répondre à cette question. Les données rapportées suggèrent qu'il pourrait être possible d'envisager d'**interrompre le traitement d'entretien** lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois sous HAART [4-7]. Des données récentes montrent que le risque de survenue d'une rechute de cryptococcose après arrêt de la prophylaxie secondaire est, à 20 mois, de 0% patient-année

lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³ [8] et de 2,48 % lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 100/mm³ [9].

L'interruption de la prophylaxie est licite lorsque tous les critères suivants sont réunis : durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 9 mois, absence de symptômes de cryptococcose, antigène cryptococcique sérique négativé (ou à un taux faible et stable) depuis au moins 3 mois, taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois.

La réalisation d'une ponction lombaire, pour s'assurer de la stérilisation du LCR et de la négativation de l'antigène cryptococcique, n'est pas recommandée lorsque tous les autres critères sont réunis.

On peut discuter l'interruption du traitement d'entretien (fluconazole, itraconazole) après 6 mois au-dessus de 100 CD4/mm³ dans les situations (exceptionnelles) où ce traitement entraîne une interaction difficile à gérer avec le traitement antirétroviral, car certaines données suggèrent le succès de cette attitude [4-7].

En cas d'échec du traitement antirétroviral et d'une nouvelle chute du taux de CD4, la **reprise de la prophylaxie secondaire** doit se discuter lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³; elle est impérative lorsqu'il est inférieur à 100/mm³.

Le traitement repris doit être le même que celui qui avait été interrompu, c'est-à-dire fluconazole ou itraconazole à posologie d'entretien.

INFECTIONS A CANDIDA

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH et la fréquence croissante d'échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés doivent être prises en compte. Le risque de résistance aux azolés est augmenté par les traitements prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et la lymphopénie T CD4 ($< 100/\text{mm}^3$) [1].

Traitement curatif

- Candidose buccale : les premiers épisodes sont traités par antifongiques en bains de bouche : nystatine (Mycostatine[®] ovules), miconazole (gel buccal Daktarin[®]), amphotéricine B (Fungizone[®] suspension), ou dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, fluconazole (Triflucan[®]) 100 mg/j en 1 prise, ou itraconazole en solution (Sporanox[®]) 200 mg/j, jusqu'à disparition des signes cliniques (10 à 14 jours) [2]. Le kétoconazole (Nizoral[®]) est moins efficace et moins bien toléré.
- Candidose vaginale : le traitement est local, par ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours en cas d'échec au fluconazole per os.
- Candidose œsophagienne : le traitement de première intention est le fluconazole per os à la dose de 200 mg/j, éventuellement augmentée jusqu'à 400 mg en cas de résistance clinique. L'itraconazole, 200 mg/j en comprimés ou en solution, l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques en cours d'évaluation sont utilisés en cas de résistance clinique.

Prophylaxie secondaire

Elle n'est pas recommandée en première intention et doit être discutée au cas par cas en prenant en compte d'une part la fréquence et la sévérité des rechutes, leur impact sur la qualité de vie et l'état nutritionnel, la restauration immunitaire potentielle sous traitement antirétroviral, et d'autre part les risques et inconvénients de ce traitement au long cours : émergences de souches de *Candida* ou d'autres espèces fongiques résistantes, toxicité et interactions médicamenteuses potentielles, coût. La prévention des rechutes la plus efficace est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral.

La prophylaxie secondaire est discutée en cas de candidose œsophagienne multi-récidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) au cours d'un repas.

Prophylaxie primaire

Elle n'est pas recommandée. L'efficacité du fluconazole sur la réduction d'incidence des candidoses est en effet contrebalancée par le risque d'émergence de souches résistantes et d'interactions médicamenteuses ainsi que par son coût, alors qu'il existe des traitements curatifs régulièrement efficaces de cette infection opportuniste de pronostic favorable.

LEISHMANIOSE VISCERALE

Il s'agit d'une pathologie recensée fréquemment dans les régions d'endémie et qu'il convient de suspecter devant une symptomatologie compatible et la notion d'un séjour même bref ou ancien dans les zones géographiques concernées (En France : Provence, Languedoc, Corse et Guyane) [1, 2].

Compte tenu de la toxicité cardiaque et pancréatique des antimoniés (Glucantime®) chez les sujets infectés par le VIH, il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone®) ou liposomale (Ambisome®), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [3], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [4, 5] :

- pour la Fungizone® : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/ tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale ;

- pour l'Ambisome® : 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38 – dose cumulée de 30-40 mg/kg).

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est probablement à recommander en cas de persistance de l'immunodépression, mais le schéma optimal n'a pas encore été déterminé [4, 5] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B, voire de pentamidine (Pentacarinat®, 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [6].

PARASITOSE INTÉSTINALES

La prévalence des parasitoses intestinales chez les patients infectés par le VIH a considérablement diminué depuis l'introduction des trithérapies.

Cependant, ces parasitoses peuvent encore s'observer chez des patients non traités ou en situation d'échec thérapeutique, qui présentent un déficit immunitaire important et posent alors de difficiles problèmes thérapeutiques. Fort heureusement, pour la plupart de ces parasitoses intestinales, une rémission clinique et parasitologique a été constatée lors de la reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral efficace [1].

Nous envisagerons séparément chacune des parasitoses intestinales rencontrées chez les personnes infectées par le VIH.

Blastocytis hominis

Le rôle pathogène de ces parasites est controversé. Dans les cas où ces parasites seraient présents en grand nombre chez un patient symptomatique et qu'il n'existe pas d'autre pathogène intestinal, un traitement par le métronidazole (500 mg trois fois par jour pendant 10 jours) peut être proposé.

Cryptosporidium

Il n'existe malheureusement aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* qui sont responsables de diarrhées chroniques invalidantes chez les patients infectés par le VIH. Un grand nombre d'études comparatives ont été réalisées, dont les résultats sont discordants. Les difficultés d'interprétation des résultats de ces études sont en partie liées à l'émission intermittente des spores de cryptosporidies dans les selles, ce qui rend difficile l'interprétation des critères de jugement parasitologiques.

Cependant, l'utilisation de la paromomycine (aminoside non absorbable ; Humatin[®], en ATU nominative) à raison de 2 g par jour pendant 4 semaines semble pouvoir procurer chez certains patients un bénéfice clinique, voire parasitologique [2]. L'association à l'azithromycine (600 mg/j) a également été proposée [3].

En cas de réponse, un traitement d'entretien par la paromomycine (500 mg deux fois par jour) semble souhaitable. La nitazoxanide (Cryptaze[®]), accessible uniquement en ATU nominative, pourrait avoir une efficacité chez les patients non infectés par le VIH, à la posologie de 1 à 2 g/jour. Une seule étude a retrouvé une réduction du risque de cryptosporidiose chez les patients recevant en prophylaxie de la rifabutine ou de la claritromycine des infections à mycobactéries.

Dans une autre étude, seule la rifabutine entraînait une réduction de ce risque. Ces données sont cependant insuffisantes pour pouvoir établir aujourd'hui des recommandations en prophylaxie primaire. Cependant, la reconstitution immunitaire sous trithérapie a permis de contrôler efficacement les infections à cryptosporidies. Un traitement antirétroviral efficace constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections.

Cyclospora cayetanensis

Le cotrimoxazole est le traitement de référence.

Dans une première étude, le cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg) 4 fois par jour pendant 10 jours a démontré une efficacité rapide (2 à 3 jours) et complète.

Une seconde étude a confirmé l'efficacité du cotrimoxazole à une posologie réduite de moitié pendant sept jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste une immunodépression avancée.

En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg trois fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité [4].

Entamoeba histolytica

En cas de présence asymptomatique de kystes, un traitement par le tibroquinol/tiliquinol (Intérix[®]) à raison de 2 gélules matin et soir pendant 10 jours (gélules de 300 mg) peut être proposé. Chez les personnes présentant une diarrhée, ce traitement doit être associé au métronidazole à la posologie de 500 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours.

Giardia lamblia

Le traitement est le métronidazole à raison de 250 mg 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours ou l'albendazole à raison de 400 mg 1 ou 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours. En cas de forme rebelle au métronidazole, il est préférable d'associer le métronidazole à l'albendazole (Zentel[®]) [5].

Isospora belli

L'isosporese représente une cause fréquente de diarrhée sévère dans les pays en voie de développement. Le cotrimoxazole est le traitement de référence à la posologie de SMX 800 mg/TMP 160 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Une seconde étude a confirmé l'efficacité du cotrimoxazole à une posologie réduite de moitié pendant sept jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste une immunodépression avancée [4]. En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg trois fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité [4].

La pyriméthamine (Malocide[®]) à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Dans ce cas, un traitement d'entretien par 25 mg par jour de pyriméthamine peut être proposé, associé à 5 mg/jour d'acide folinique.

Microsporidium

En cas d'infection à *Encephalitozoon*, responsable en général d'infections disséminées avec élimination des spores dans les selles et dans les urines,

l'albendazole (Zentel®) à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace [6]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, qui représente la majorité des cas de microsporidiose responsable de diarrhée chronique avec malabsorption, la fumagilline à raison de 20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours a récemment démontré son efficacité et représente actuellement le seul traitement disponible [7]. Ce traitement disponible en ATU s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être surveillée avec attention.

Strongyloides stercoralis (anguillulose)

Le thiabendazole (Mintézol®) (25 mg/kg toutes les 12 heures avec une dose maximale par prise de 1,5 g) était jusqu'alors le traitement de référence, mais sa mise à disposition est actuellement interrompue. Une durée initiale de traitement de 5 jours était proposée, pouvant être étendue à au moins 2 semaines si persistance des larves après les 5 premiers jours. En cas de réponse favorable, une prophylaxie mensuelle pouvait être envisagée, à raison de cures de 2 ou 3 jours afin de prévenir les rechutes [8].

Actuellement, on peut traiter l'anguillulose par l'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) à raison de 200 mg/kg une fois par jour pendant 2 jours consécutifs avec une seconde cure 15 jours plus tard ou par l'albendazole pendant 3 jours consécutifs.

Prophylaxie primaire des parasitoses intestinales

Compte tenu de la gravité des infections parasitaires intestinales et de l'absence de traitement spécifique régulièrement efficace pour certaines d'entre elles comme les cryptosporidies, les personnes infectées par le VIH doivent être informées de la façon d'éviter la contamination par ces parasites. En effet, la plupart des parasitoses digestives ont des caractéristiques microbiologiques et épidémiologiques qui permettent d'envisager des mesures de surveillance et de prévention commune. La transmission habituelle de ces infections est oro-fécale à partir de contacts avec des adultes infectés, des enfants en bas âge et éventuellement des animaux infectés (bovins, ovins, caprins). La possibilité d'une contamination de l'eau justifie la consommation d'eaux embouteillées chez les personnes infectées par le VIH et ayant moins de 100 CD4/mm³ [9]. Seuls les jus de fruits pasteurisés sont sans risque de contamination par les cryptosporidies. De même, la consommation de fruits de mer doit être évitée dans la mesure où ceux-ci peuvent être contaminés par les cryptosporidies.

Les règles d'hygiène simples doivent également être respectées chez ces patients, à savoir le lavage des mains après un passage aux toilettes et la manipulation d'animaux. Ces patients doivent également éviter les pratiques sexuelles qui pourraient entraîner une contamination oro-fécale.

INFECTIONS A HERPES

Herpes simplex virus [1]

Traitement curatif

Lorsque les lymphocytes T CD4 sont supérieurs à 200/mm³, les indications et modalités thérapeutiques sont les mêmes que chez l'immunocompétent VIH négatif, en privilégiant par voie orale le valaciclovir (Zélitrex® 500 mg 2 fois/j) et par voie IV l'aciclovir (Zovirax® 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures).

Lorsque les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 200/mm³, on utilise préférentiellement l'aciclovir IV ; le recours au valaciclovir ne reste licite que dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) intraveineux à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant au moins 10 à 14 jours.

Prophylaxie secondaire

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient avec lymphocytes T CD4 < 100/mm³) ou fréquemment récurrentes (> 4 à 6 épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel plutôt au valaciclovir per os (1 000 mg/jour) en 2 prises qu'à l'aciclovir per os (800 mg/jour en 2 prises). Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice.

La décision de mettre en route cette prophylaxie secondaire doit faire peser les bénéfices et le risque de sélection de souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5%).

Prophylaxie primaire

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

Virus varicelle zona [2, 3]

Traitement curatif

Chez les patients avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par valaciclovir (Zélitrex® 1 000 mg toutes les 8 heures) n'est envisageable chez ces patients qu'en cas de

manifestations peu sévères et de réelles difficultés de mise en place ou de maintien d'une voie veineuse.

Lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³, le traitement par valaciclovir oral d'emblée (durée prévisionnelle 7 à 10 jours) ou le relais précoce per os d'un traitement intraveineux, est possible.

Prophylaxie secondaire

Bien que des observations anecdotiques aient rapporté le possible bénéfice d'un traitement au long cours par aciclovir ou valaciclovir pour la prévention des rechutes chez les patients très immunodéprimés présentant des zones itératifs ou chroniques, une telle attitude n'est pas recommandée. Le risque de récurrence diminue avec la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral, la prise en charge des récurrences se faisant, dans l'intervalle, par un traitement au cas par cas des épisodes de zona.

Prophylaxie primaire

Le vaccin anti-varicelle n'est pas recommandé en France, ni chez les enfants ni chez les adultes, même infectés par le VIH ou au contact familial de sujets infectés par le VIH.

Chez les sujets sans antécédent de varicelle qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, deux stratégies peuvent se discuter :

- l'administration préventive d'aciclovir (ou valaciclovir) aux posologies curatives habituelles pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ;

- la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle (ou de zona) et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication (*voir plus haut*) sont réunis.

Les immunoglobulines spécifiques anti-VZV administrées dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact ont une efficacité démontrée, mais ne sont plus disponibles : leur mise à disposition dans ce contexte serait très bénéfique.

INFECTIONS A VIRUS JC ET LEUCO-ENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste du système nerveux central qui survient presque toujours dans un contexte de déficience sévère de l'immunité cellulaire. Cette affection

démyélinisante est consécutive à l'infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC [1]. L'incidence annuelle de la LEMP a culminé au milieu des années 1990 avant de décroître et de se stabiliser consécutivement à la généralisation des HAART. Depuis trois ans, on décompte en France environ 75 nouveaux cas annuels survenant très majoritairement chez des patients non traités, voire non dépistés.

L'IRM cérébrale est l'outil morphologique le plus contributif au diagnostic présomptif de LEMP et montre habituellement des anomalies de la substance blanche fortement corrélées aux signes cliniques. La confirmation du diagnostic de LEMP repose sur les techniques de virologie moléculaire [2]. La détection du virus JC par amplification génomique (PCR) dans le liquide céphalorachidien (LCR) a une spécificité supérieure à 95 %. Sa sensibilité est de l'ordre de 75 % mais celle-ci peut être améliorée par la répétition du prélèvement de LCR. Dans la plupart des cas, la confrontation des données cliniques, virologiques et de l'imagerie permet d'éviter le recours à une procédure invasive de biopsie cérébrale.

Il est maintenant bien établi, y compris dans des études de cohorte, qu'un allongement significatif de la durée de survie est constaté chez les patients traités par associations antirétrovirales (optimisation ou de novo) après le diagnostic de LEMP — une médiane de survie de l'ordre de 3 à 9 mois selon les séries était décrite avant l'ère des HAART. Cette modification est attribuée au moins en partie à la restauration immunitaire anti-virus JC mais celle-ci nécessite probablement plusieurs mois avant d'être effective. Le pronostic apparaît meilleur chez les patients naïfs d'antirétroviraux que chez ceux préalablement traités. Malgré un taux de survie à un an qui dépasse maintenant les 50 %, ce résultat encourageant doit cependant être nuancé [3-5]. D'une part, les stratégies antirétrovirales actuelles sont incapables, dans encore près d'un cas sur deux, d'éviter une évolution rapidement fatale qui survient en règle dans les 6 mois suivant les premiers symptômes cliniques [6]. D'autre part, la plupart des survivants présentent des déficiences neurologiques résiduelles qui sont liées à l'irréversibilité des lésions cérébrales constituées à la phase initiale de la maladie et non pas à la persistance d'une infection active par le virus JC [5] : on doit donc recommander la mise en route (ou l'optimisation) du traitement antirétroviral le plus tôt possible après le début des signes cliniques de LEMP, pour limiter les risques d'évolution péjorative tant sur le plan vital que fonctionnel.

Les limites du traitement antirétroviral laissent une place à une thérapeutique antivirale spécifique du virus JC qu'il importe d'instaurer très précocement au cours de l'évolution de la LEMP. Bien qu'on ne dispose que de résultats contradictoires issus d'études observationnelles non contrôlées, il paraît cependant licite de proposer un traitement par cidofovir (Vistide®) parallèlement au traitement antirétroviral dans les situations suivantes : déficit immunitaire sévère au moment du diagnostic de LEMP ($CD4 < 50/mm^3$) ou évolutivité rapide de l'atteinte neurologique (en particulier s'il y a des signes cliniques et/ou IRM d'atteinte du tronc cérébral). La poursuite du traitement au-delà de 6 cures sera

déterminée selon l'évolution clinique, le statut immunovirologique VIH et le suivi de la PCR JC dans le LCR.

INFECTIONS BACTERIENNES

Pneumonies à pneumocoques

Le pneumocoque est le premier agent responsable de pneumopathies bactériennes chez les personnes infectées par le VIH et l'incidence des infections à pneumocoques est 100 fois supérieure à celle de la population générale [1]. Celles-ci sont souvent sévères, pouvant se compliquer de détresse respiratoire aiguë, de bactériémies voire de méningites, et volontiers récidivantes. Les pneumopathies bactériennes récidivantes constituent d'ailleurs un critère de SIDA depuis 1993.

L'âge supérieur à 65 ans, la race noire, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade SIDA ou un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à $500/\text{mm}^3$ constituent les principaux facteurs de risque. Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral hautement actif, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 %, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les infections opportunistes classiques. Sur ce terrain, l'émergence de souches résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est préoccupante [2].

Prévention

Plusieurs moyens sont possibles mais aucun d'entre eux n'a fait la preuve d'une efficacité incontestable :

- l'arrêt du tabagisme doit être proposé ;
- la vaccination anti-pneumococcique par l'administration d'une dose unique du vaccin liposaccharidique à 23 valences est indiqué aux États-Unis chez les adultes et les adolescents ayant un taux de CD4 supérieur ou égal à $500/\text{mm}^3$. La discussion quant à son intérêt en France est discuté dans le chapitre 14 ;
- l'efficacité préventive du cotrimoxazole ou des macrolides (clarithromycine quotidienne ou azithromycine hebdomadaire) vis-à-vis des infections bactériennes a été indirectement démontrée dans des études de prophylaxie des infections à mycobactéries atypiques. Ceci doit être pris en compte dans la sélection d'un médicament pour ces prophylaxies. Cependant, l'utilisation trop large de ces médicaments augmente le risque d'acquisition de souches résistantes aux antibiotiques. De ce fait, ces molécules ne doivent pas être prescrites pour la prophylaxie des infections respiratoires à pyogènes mais seulement dans leurs indications respectives en prophylaxie des infections opportunistes.

Infections digestives [3-4]

Ces infections sont essentiellement dues aux **salmonelles** (principalement non typhiques), à **Campylobacter** et **Yersinia**. Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (salmonelles et *Yersinia*) et l'érythromycine (*Campylobacter*).

Prévention des récurrences

Bien que les rechutes de la plupart des infections soient fréquentes si l'immunodéficience persiste, l'intérêt d'un traitement d'entretien n'est pas prouvé. Seule la prophylaxie secondaire des septicémies à salmonelles faisant appel aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'attaque pourrait s'envisager, même si aucun essai contrôlé n'a démontré le bénéfice d'une telle attitude. À l'instar des autres infections opportunistes dont la prophylaxie secondaire peut être interrompue en cas de traitement antirétroviral actif, la prophylaxie secondaire des septicémies à salmonelles n'est probablement pas nécessaire. De plus, l'administration de zidovudine dispenserait de cette prophylaxie car elle est active sur les salmonelles.

Prévention primaire

Une antibioprophylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Cependant, certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter avant leur départ des antibiotiques (fluoroquinolones en particulier) en général à prendre de façon empirique pour une durée de 5 jours en cas de diarrhée fébrile de plus de 48 heures.

Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace en 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'infections bactériennes à transmission oro-fécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en voie de développement. Des conseils d'hygiène doivent être prodigués aux patients avant leur voyage (éviter les boissons non embouteillées, préférer des boissons en bouteilles capsulées, des boissons bouillies ou pasteurisées, laver les légumes et peler les fruits, etc.).

Bartonellose [5, 6]

Cette infection à *Bartonella henselae*, transmise par le chat, peut être responsable d'une infection sévère, l'angiomatose bacillaire. Le traitement repose sur l'érythromycine 500 mg 2 fois/j ou la doxycycline 200 mg/j pendant 3 mois.

Malgré la survenue de quelques récurrences après traitement d'une bartonellose traitée, une prophylaxie secondaire par érythromycine ou doxycycline au long

cours n'est pas recommandée. Les griffures de chat doivent être évitées et la prévention primaire de la bartonellose consiste à éviter le contact avec ces animaux. Les personnes qui néanmoins souhaitent acquérir un chat doivent s'assurer qu'il est en bonne santé et âgé de plus d'un an.

Syphilis [7, 8]

Compte tenu de l'importance de la diffusion de l'épidémie actuelle chez les patients infectés par le VIH, nous recommandons le dépistage large (éventuellement répété) des tests sérologiques syphilitiques chez les sujets ayant une conduite sexuelle non protégée afin de pouvoir traiter les patients à un stade précoce. Il redevient également important de sensibiliser les praticiens à la reconnaissance des symptômes cliniques de l'affection (ulcération génitale, pharyngite trainante, éruption maculaire correspondant à une roséole secondaire, plus rarement tableau infectieux pseudo-viral).

Bien que la présentation clinique soit très comparable entre les sujets infectés par le VIH et les sujets non infectés par le VIH, certaines caractéristiques inhabituelles ont été rapportées : chancres multiples et extensifs, évolution plus rapide vers la neurosyphilis, manifestations cliniques inhabituelles de neurosyphilis, avec la possibilité d'encéphalite ou d'artérite cérébrale, atteinte ophthalmique avec principalement des uvéites.

L'interprétation des tests sérologiques est identique, que les patients soient infectés ou non par le VIH, mais il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif dans le contexte de l'infection par le VIH et possiblement une négativation plus rapide du VDRL sous traitement. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés compte tenu du décalage d'environ 15 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests (intérêt du FTA Abs dans cette situation).

Du fait de la possibilité d'évolution vers une neurosyphilis malgré un traitement adapté, certains auteurs préconisent l'analyse systématique du LCR chez les sujets infectés par le VIH et présentant une syphilis primo-secondaire. Cette attitude n'est cependant pas retenue par tous du fait du caractère invasif de ce geste et de l'interprétation délicate des données du LCR chez ces patients. Il apparaît cependant recommandé de discuter systématiquement au cas par cas la réalisation d'une ponction lombaire chez les sujets ayant moins de 200 lymphocytes T CD4/mm³.

Le traitement de la syphilis primo-secondaire et de la syphilis latente précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH : benzathine penicilline G (Extencilline®) à la dose unique de 2,4 x 10⁶ U en intramusculaire. Il nous apparaît cependant recommandé d'effectuer 2 cures hebdomadaires supplémentaires chez les patients infectés par le VIH lorsque les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 200/mm³ ou si l'évolution clinique ou la décroissance des titres sérologiques ne sont pas favorables. En cas de neurosyphilis ou de syphilis ophthalmique, le traitement repose préférentiellement sur l'administration

intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de 3 à 4 x 10⁶ U toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours.

PROPHYLAXIES DES INFECTIONS OPPORTUNISTES AU COURS DE LA GROSSESSE [1-3]

Chez les femmes enceintes, les indications de prophylaxie des infections opportunistes sont identiques à celles qui existent en dehors de la grossesse. Pour chaque infection opportuniste, la décision de mise en œuvre et les modalités du traitement prophylactique doivent prendre en compte deux éléments :

- l'IO considérée : risque de survenue, morbidité et mortalité chez la mère ; effets possibles de l'IO sur l'embryon et le fœtus ;
- la prophylaxie envisagée : efficacité ; risques tératogène et/ou foeto-toxique de la prophylaxie.

Ils permettent d'évaluer au cas par cas le rapport bénéfice/risque maternel et fœtal.

Le 1^{er} trimestre de la grossesse est la période à risque maximal en terme de toxicité fœtale ; seuls les traitements pour lesquels le rapport bénéfices maternels/risques fœtaux est clairement favorable sont indiqués à ce terme ; les autres sont différés, au plus tôt en début de 2^e trimestre.

Pneumocystose

Les indications prophylactiques sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Le cotrimoxazole (Bactrim[®]) est le traitement de référence ; l'alternative est la dapson (Disulone[®]). Si l'on veut écarter tout risque théorique de tératogénicité liée aux traitements systémiques administrés au cours du 1^{er} trimestre, on peut proposer une prophylaxie par aérosols de pentamidine (Pentacarinat[®]).

Toxoplasmose

Les indications prophylactiques sont aussi les mêmes qu'en dehors de la grossesse et le cotrimoxazole est le traitement de référence.

La tératogénicité de la pyriméthamine (Malocide[®]) justifie sa contre-indication au cours du 1^{er} trimestre, et le schéma prophylactique ne doit pas comporter cet anti-infectieux.

Candidose et cryptococcose

Les données disponibles sont limitées, mais 4 observations de malformations crânio-faciales et osseuses ont été rapportées lors d'expositions prolongées au fluconazole (Triflucan[®]) pendant la grossesse [4]. L'itraconazole (Sporanox[®]) et possiblement les autres azolés antifongiques tel que le kétoconazole (Nizoral[®]) sont embryotoxiques et tératogènes dans le modèle animal. En conséquence, les azolés ne doivent pas être prescrits dans une indication prophylactique primaire pendant la grossesse, et une contraception efficace doit être assurée chez les femmes traitées par cette classe de médicaments.

En matière de prophylaxie secondaire de cryptococcose, le risque embryotoxique fait recommander de ne pas reprendre le traitement, après l'interruption éventuelle justifiée par restauration immunitaire sous trithérapie, tant que le compte lymphocytaire CD4 est supérieur à 100 à 200/mm³. Le choix préférentiel est l'amphotéricine B, surtout au cours du 1^{er} trimestre, si une prophylaxie est indiquée.

Infection à CMV

Les indications du traitement préventif des rechutes sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Compte tenu de la tératogénicité potentielle du ganciclovir, le foscarnet est le traitement de choix, en l'absence de contre-indication, et sous couvert d'une surveillance attentive pour le dépistage d'une insuffisance rénale ~~fo~~ale.

Infection à HSV [5]

L'aciclovir ou le valaciclovir ne sont consensuellement indiqués que pour le traitement curatif de formes sévères. Ils sont proposés à titre préventif par certains auteurs en fin de grossesse chez des femmes ayant des rechutes fréquentes et un déficit immunitaire persistant, afin de limiter le risque de transmission néonatale. Leur utilisation systématique pour le traitement curatif et préventif des autres formes cliniques n'est pas indiquée.

Tuberculose

Les indications de la prophylaxie primaire sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : le traitement sera différé de préférence après le 1^{er} trimestre, voire après l'accouchement. Si la rifampicine peut être utilisée, aucune malformation n'ayant été rapportée chez les enfants exposés in utero à ce médicament, aucune donnée n'est disponible sur la foeto-toxicité du pyrazinamide, dont la prescription doit donc être évitée.

Infection disséminée à *Mycobacterium avium*

Si une prophylaxie est indiquée, selon les mêmes critères qu'en dehors de la grossesse, le traitement de choix est l'association azithromycine-éthambutol [6]. La tératogénicité de la clarithromycine, observée dans le modèle animal, et le peu de données disponibles concernant la rifabutine, font qu'elles ne sont pas recommandées en cours de grossesse.

INFECTIONS A HHV-8

Maladie de Kaposi

Il est maintenant établi que l'infection par le virus HHV-8 précède, parfois de plusieurs années, le développement d'une maladie de Kaposi (MK). Le déficit immunitaire joue certainement un rôle, mais d'autres cofacteurs comme HIV-1 Tat et certaines cytokines semblent aussi expliquer l'incidence élevée de MK chez les patients co-infectés par le VIH et HHV-8.

Les lésions cutanées typiques peuvent être identifiées par un clinicien expérimenté, mais au moindre doute, toute lésion suspecte doit être biopsiée, permettant d'éliminer en particulier une angiomatose bacillaire.

Traitement curatif

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la MK avec, à terme, une réponse quasi complète chez la

grande majorité des malades [1]. Cette réponse peut être longue à s'établir (3 à 6 mois).

Le traitement antirétroviral seul ne doit cependant être proposé qu'aux patients dont la MK est seulement cutanée et/ou buccale, peu agressive.

Dans les cas des MK cutanées gênantes, peuvent se discuter des thérapeutiques locales adjuvantes : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé[®]] ou acide rétinoïque gel topique [Panretin[®]]), radiothérapie [2].

Les indications de l'interféron α ou de monochimiothérapie par vinblastine ou bléomycine sont devenues exceptionnelles.

Dans le cas de MK évoluées symptomatiques, invalidantes, et surtout dans le cas de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, il ne paraît pas raisonnable d'attendre l'effet des antirétroviraux, ce d'autant qu'une progression des lésions lors des premières semaines de traitement ARV peut s'observer dans le cadre de la restauration immunitaire. Dans ces situations ou lorsqu'il y a peu d'espoir de restauration immunitaire, il faut proposer une chimiothérapie systémique. Plusieurs essais ont montré la supériorité des anthracyclines liposomales en termes de rapport efficacité/toxicité sur les autres associations [3-4]. Cette chimiothérapie est également à envisager en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale (Caelyx[®]) est administrée à la dose de 20 mg/m², toutes les deux à trois semaines. La daunorubicine liposomale (Daunoxone[®]) est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas de résistance aux anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer l'usage des taxanes qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % chez les patients résistant aux anthracyclines [5] (Taxol[®] 100 mg/m² tous les 15 jours, Taxotère[®] 60 mg/m² toutes les 3 semaines) (en Europe, le seul taxane qui a l'AMM pour cette indication n'est pas commercialisé et les deux taxanes commercialisés ne l'ont pas). Le pouvoir inhibiteur des anti-protéases sur le CYP3A risque (surtout avec le ritonavir) de conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des taxanes dont la tolérance doit être surveillée avec vigilance. Chez les patients en succès virologique de la thérapie anti-VIH, on peut arrêter la chimiothérapie dès l'obtention d'une réponse partielle et attendre l'effet des antirétroviraux.

Maladie de Castleman [6, 7]

La maladie de Castleman ou hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire se présente chez les patients infectés par le VIH avec une symptomatologie bruyante similaire à celles des lymphomes de haut grade. HHV-8 a une responsabilité directe dans la physiopathologie de cette affection qui reste rare et est souvent associée à une maladie de Kaposi. Les lymphocytes T CD4 sont le plus souvent inférieurs à 250/mm³ au moment du diagnostic. En l'absence de traitement et après une évolution d'un seul tenant ou par poussées, les patients

décèdent le plus souvent d'une défaillance multiviscérale ou de la survenue secondaire d'un lymphome malin non hodgkinien. Les protocoles thérapeutiques les plus courants utilisent des monochimiothérapies par vinblastine (Velbé®) ou étoposide (Vépeside®). La reconstitution immunitaire sous HAART ne semble apporter de bénéfice pronostique que par la diminution des infections opportunistes et l'amélioration d'un Kaposi éventuellement associé qui participent à la gravité de la maladie.

INFECTIONS A HPV ET CANCER ANO-GENITAL

Cancer du col de l'utérus [1] (*voir Chapitre 19*)

Le cancer du col de l'utérus a été inclus dans les pathologies définissant le SIDA par la classification CDC de 1993. Il est clair que l'infection par HPV, fortement prévalente chez les femmes infectées par le VIH, est le facteur de risque principal de cancer du col. Les autres facteurs favorisants sont l'existence de multiples partenaires sexuels, de tabagisme et d'IST.

L'infection du col se traduit par une poïkylocytose, des mitoses, des cellules multinucléées qui forment des altérations très proches de la dysplasie du col stade I (CIN I: cervical intraépithélial neoplasia class I). Au cours de l'histoire naturelle de la maladie chez des femmes non infectées par le VIH, la progression de CIN I à CIN III (dysplasie sévère ou carcinome in situ) prend environ 7 ans. La progression d'une CIN III vers un carcinome invasif du col, prend 5 à 7 ans supplémentaires.

Même si l'on observe plus de CIN de haut grade chez les femmes ayant une immunodépression avancée, il n'est pas formellement établi que l'infection par le VIH modifie de façon significative cette évolution naturelle.

Attitude préventive

Un examen gynécologique complet annuel avec frottis cervical et si possible colposcopie est recommandé chez toute femme séropositive quels que soient son âge et son traitement antirétroviral.

En cas de dysplasie, aucune méthode, que ce soit la simple observation ou une thérapeutique par cryothérapie ou conisation n'a fait la preuve de son efficacité pour éviter les persistances ou les récurrences, que ce soit sur un même mode ou sur un mode de progression.

La conduite à tenir en cas de frottis anormal dépend du type de CIN :

– pour les lésions HPV et CIN I, l'attitude est identique à celle préconisée pour les femmes non infectées par le VIH, à savoir une surveillance rapprochée semestrielle (avec colposcopie) ;

– pour les lésions CIN II et III, l'attitude est en revanche différente, le choix existant entre surveillance rapprochée trimestrielle (avec colposcopie) ou traitement d'emblée. Dans ce cas, en cas de persistance ou de récurrences des lésions, un traitement itératif est inutile et doit faire place à la surveillance spécialisée trimestrielle puis semestrielle.

Le traitement des cancers invasifs du col est identique à celui recommandé pour les femmes séronégatives. Son dépistage précoce est impératif en raison du caractère lymphophile et du pronostic réservé de ce cancer.

Cancer de l'anus [2, 3]

L'incidence du cancer de l'anus est élevée chez les patients séropositifs, essentiellement chez les hommes homosexuels.

Cette pathologie semble liée aux rapports sexuels anaux réceptifs et à l'infection par les virus HPV 16 et 18. L'histoire évolutive du cancer de l'anus est assez proche du cancer du col utérin, précédé par des dysplasies intra-épithéliales dont le continuum avec le cancer invasif n'a cependant pas été formellement démontré.

Le lien avec l'infection par le VIH et l'immunosuppression n'est pas établi, cependant les cancers in situ et les cancers invasifs surviennent plus souvent chez les patients ayant des lymphocytes T CD4 bas.

Il semble raisonnable de proposer aux personnes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs une surveillance proche de celle des cancers du col, avec une anoscopie annuelle.

L'intérêt d'une surveillance régulière des sujets à risque par des études cytologiques anales permettant de dépister des dysplasies à un stade précoce doit être évalué.

Le cancer invasif de l'anus est cependant accessible à un traitement associant radiothérapie ± chimiothérapie.

LYMPHOMES

Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) systémiques

Ils représentent actuellement la première cause de mortalité des patients infectés par le VIH en France [1].

Principes du traitement

Après avoir proposé pendant de nombreuses années, des chimiothérapies modérées aux patients VIH porteurs de LMNH, il est nécessaire de réévaluer ces stratégies thérapeutiques en tenant compte de l'amélioration de la prise en

charge générale de ces patients [2]. Chez de nombreux sujets, il est désormais justifié de se rapprocher des traitements qui sont proposés en dehors du contexte de l'infection par le VIH.

On peut désormais considérer qu'un **patient avec un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200/mm³** et des perspectives de bon contrôle virologique doit pouvoir être traité comme tout lymphome indépendamment du VIH, tout en sachant que le risque de complications infectieuses reste élevé. La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vincristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels m-Bacod ou ACVBP qui est proposé dans des LMNH de présentations plus sévères (LDH élevées – Stade III /IV – IK < 60 %). L'usage des facteurs de croissance hématopoï étiques doit être plus large que chez les patients non VIH. Une prophylaxie méningée intrathécale est envisageable au cas par cas. Des essais sont en cours en France et aux États-Unis pour valider l'intérêt du MabThera[®], anticorps monoclonal anti-CD20 (antigène présent à la surface de la majorité des lymphocytes B excepté ceux ayant poursuivi leur différenciation jusqu'au stade plasmocytaire).

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningés doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non VIH (type LMB). Plusieurs études récentes ont montré la faisabilité du traitement des rechutes par intensification et autogreffe [3-4]. Les risques infectieux sont élevés mais certains patients ont pu être mis en deuxième rémission durable.

Chez un **patient franchement immunodéprimé** (lymphocytes T CD4 < 100/mm³) mais susceptible de bénéficier d'une restauration immunitaire sous HAART, on utilise de plus en plus des protocoles chimiothérapeutiques proches de ceux proposés chez les patients moins avancés dans la pathologie VIH. En revanche, s'il n'y a pas d'espoir de restauration immunitaire (situation des malades en impasse thérapeutique), on propose des chimiothérapies de moindre intensité éventuellement associées à une radiothérapie locale et /ou une corticothérapie.

Autres LMNH et maladie de Hodgkin [5]

Lymphome cérébral primitif

Compte tenu d'un pronostic excessivement sévère, les patients atteints de lymphomes cérébraux n'ont longtemps bénéficié que de radiothérapies cérébrales associées à une corticothérapie ou des chimiothérapies palliatives. Depuis l'avènement des HAART, certains patients peuvent bénéficier de protocoles chimiothérapeutiques plus lourds, comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoides [6].

Lymphome des séreuses

Le virus HHV-8 a récemment été impliqué dans la physiopathogénie de certains lymphomes des séreuses, responsables de pleurésies, d'ascites et/ou de péricardites. Leur pronostic est très péjoratif et aucune recommandation consensuelle ne peut actuellement être proposée pour leur prise en charge.

Maladie de Hodgkin

Son expression clinique est profondément modifiée au cours de l'infection par le VIH. Les formes ganglionnaires localisées sont rares alors que les formes disséminées avec atteinte viscérale et/ou médullaire sont les plus fréquentes. Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie (combinaisons de type MOP/ ABV) et la radiothérapie pour les rares tumeurs localisées. Le pronostic est le plus souvent mauvais car les rémissions complètes et de longue durée restent rares [7].

Prise en charge concomitante de l'infection par le VIH

La fréquence des complications infectieuses est élevée, en particulier la réactivation d'infection à CMV qui doit être particulièrement surveillée. La prévention des infections opportunistes par cotrimoxazole est systématique quel que soit le taux de lymphocytes T CD4.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour un lymphome [8]. Ceci justifie le maintien ou l'instauration d'un traitement antirétroviral efficace parallèlement à l'introduction de la chimiothérapie. Ce traitement doit, toutefois, prendre en compte les problèmes de toxicité cumulée (hématotoxicité de la zidovudine, neurotoxicité de la stavudine associée à la vincristine ou à la vinblastine) et d'interactions métaboliques entre le ritonavir et l'adriamycine ou le méthotrexate (qui rendent préférable d'éviter cette antiprotéase tant que les chimiothérapies comprenant ces antimétaboliques sont poursuivies).

CANCER PULMONAIRE

Il n'est pas clairement établi si l'augmentation d'incidence relevée par certains est liée à la population (grand nombre de fumeurs) ou au VIH. Le nombre de cas recensés ne permet pas actuellement d'établir un profil de présentation particulier ni de recommandations spécifiques. On ne peut donc que recommander une approche similaire à celle des sujets séronégatifs, en sachant que les petites séries publiées soulignent un pronostic très péjoratif de ce cancer chez les sujets VIH. Ce double constat, épidémiologique et pronostique, justifie d'améliorer l'information sur les risques du tabac, d'aider les séropositifs fumeurs au sevrage tabagique et d'éduquer patients et médecins au dépistage précoce de premiers symptômes évocateurs de l'affection.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • Les infections opportunistes restent d'actualité, le SIDA inaugural étant un mode encore fréquent de découverte de l'infection par le VIH. • Dans la plupart des cas, les prophylaxies primaires et secondaires des infections opportunistes peuvent être interrompues sous traitement antirétroviral quand le taux de lymphocytes CD4+ est supérieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois. • En cas de pathologies opportunistes dénuées de traitement spécifique telles que cryptosporidiose ou LEMP, le traitement antirétroviral doit être débuté le plus rapidement possible. • La mise en route d'un traitement anti-tuberculeux ou anti-fongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux. • Les cliniciens doivent être sensibilisés aux circonstances cliniques et anamnestiques pouvant faire évoquer le diagnostic de syphilis. • Un examen gynécologique, avec frottis et si possible colposcopie, est recommandé annuellement chez toute femme porteuse du VIH, quels que soient son âge et son traitement, afin de dépister précocement les dysplasies cervicales utérines. La réalisation annuelle d'une anoscopie est à proposer chez les patients ayant des rapports sexuels anaux réceptifs non protégés pour dépister des dysplasies anales. • Chez les patients à bon pronostic immuno-virologique, les stratégies thérapeutiques des lymphomes se rapprochent désormais de celles proposées aux patients immunocompétents. • Les sujets vivants avec le VIH, comme les acteurs de santé, doivent être sensibilisés aux risques non seulement cardio-vasculaires mais aussi néoplasiques du tabagisme ainsi qu'aux symptômes devant faire évoquer précocement le diagnostic de cancer du poumon. Les actions de prévention et de sevrage doivent être favorisées. 	

BIBLIOGRAPHIE

Épidémiologie

1. DE SIMONE J.A., POMERANTZ R.J., BABINCHAK T.J. Inflammatory reactions in HIV1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 447-454.
2. SHELBURNE S.A., HAMILL R.J., RODRIGUEZ-BARRADAS M.C. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002 ; 81 : 213-227.
3. COSTAGLIOLA D., LIEVRE L., MARY-KRAUSE M. Caractéristiques de l'infection à VIH en 2000. In : G. Pons, J.M. Tréluyer, S. Blanche et al. Médicaments du SIDA de l'enfant et de l'adulte. Springer Verlag, Paris, 2002 : 1-9.
4. BESSON C., GOUBAR A., GABARRE J. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001 ; 98 : 2339-2344
5. LEWDEN L., HERIPRET L., BONNET F. al. Causes of death in HIV infected patients in the era of HAART : The French Survey « Mortalité 2000 ». CROI 2002, abstract 753.

Pneumocystose et toxoplasmose

1. CHIRGWIN K., HAFNER R., LEPORTE C. et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : ACTG 237/ANRS 039 study. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1243-1250.
2. LEOUNG G.S., STANFORD J.F., GIORDANO M.F. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 992-997.
3. FURRER H., OPRAVIL M. ROSSI M. et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. *AIDS* 2001 ; 15 : 501-507.
4. FURRER H., OPRAVIL M., BERNASCONI E. et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000 ; 355 : 2217-2218.
5. LEDERBERGER B., MOCROFT A., REISS P. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 168-174.
6. ZELLER V., TRUFFOT C., AGHER R. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 662-667.
7. BERTSCHY S., OPRAVIL M., TELENTI A. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Toxoplasma* encephalitis may be not safe

despite sustained response to antiretroviral combination therapy. CROI 2002, abstract 633.

Tuberculosis

1. Centers for disease control and prevention : Update : fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis and revisions in ATS/CDC. Recommendations USA 2001. MMWR 2001 ; 50 : 733-735.
2. JOHNSON J.L., OKWERA A., HOM D.L. et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. AIDS 2001 ; 15 : 2137-2147.
3. WAGNER K.R., BISHAI W.R. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with HIV infection. AIDS 2001 ; 15 : 203-212.
4. DEAN G.L., EDWARDS S.G., MES N.J. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. AIDS 2002 ; 16 : 75-83.
5. BURMAN W.J., GALLICANO K., PELOQUIN C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 419-430.
6. SONNENBERG P., MURRAY J., GLYNN J.R. et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. Lancet 2001 ; 358 : 1687-1693.
7. NAVAS E., MARTIN-DAVILA P., MORENO L. et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 97-99.

Infections à *Mycobacterium avium*

1. RABAUD C., JOUAN M., MARY-KRAUSSE M. et al. *Mycobacterium avium* (MAC) infections during HAART era (1996-98) in HIV-infected french patients. CROI 2000, abstract 2054.
2. GORDIN F., SULLAM P., SHAFRAN S. et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex (MAC). Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 1080-1085.
3. BENSON C., WILLIAMS P., CURRIER J. et al. ACTG223 : an open, prospective, randomized study comparing efficacy and safety of clarithromycin plus ethambutol (E), rifabutin, or both for treatment (Rx) of MAC disease in patients with AIDS. CROI 1999, abstract 249.
4. COHN D.L., FISHER E., PENG G.T. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients : excess mortality associated with high dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 125-133.

5. CURRIER J.S., WILLIAMS P.L., KOLETAR S.L. et al. Discontinuation of mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trial Group 362 study team. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 493-503.
6. FURRER H., ROSSI M., TELENTI A. et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 1409-1401.
7. SHAFRAN S.D., GILL M.J., LAJONDE R.G. et al. Successful discontinuation of MAC therapy following effective HAART. CROI 2001, abstract 547.
8. ABERG A., WILLIAMS P.L., LIU T. et al. Study of a discontinuing maintenance therapy in subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC). CROI 2002, abstract 634.

Infections à cytomégalovirus

1. Studies of ocular complications of AIDS research group. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : The HPMPIC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 264-274.
2. The studies of ocular complications of AIDS research group and the ACTG group. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : the ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 456-457.
3. YOUNG S., MORLET N., BESEN G. et al. High-dose (2000-microgram) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1404-1410.
4. MARTIN D.F., KUPPERMAN B.D., WOLITZ R.A. et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1063-1070.
5. DREW W.L., MES D., LALEZARI J.P. et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995 ; 33 : 615-620.
6. SPECTOR S.A., MCKINLEY G.F., LALERAZI J.F.P. et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1491-1497.
7. BROSGART C.L., LOUIS T.A., HILLMAN D.W. et al. A randomized, placebo-controlled trial of safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. *AIDS* 1998 ; 12 : 269-277.
8. TURAL C., ROMEU J., SICRERA G. et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 1080-1083.

9. JOUAN M., SAVES H., TUBIANA R. et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Restimop Study Team. *AIDS* 2001 ; 15 : 23-31.
10. TORRIANI F.J., FREEMAN W.R., MACDONALD J.C. et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 173-180.
11. SALMON-CERON D., MAZERON M.C., CHAPUT S. et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 ; 14 : 1042-1049.

Cryptococcosis

1. SAAG M.S., GRAYBILL R.J., LARSEN R.A. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 710-719.
2. BOZZETTE S.A., LARSEN R., QIU J. et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 580-584.
3. SAAG M.S., CLOUD G.C., GRAYBILL J.R. et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 291-296.
4. ABERG J.A., PRICE R.W., HEEREN D.M. et al. Discontinuation of antifungal therapy for cryptococcosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *CROI* 2000, abstract 250.
5. MUSSINI C., COSSARIZZA A., PEZZOTTI P. et al. Discontinuation or continuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART. *CROI* 2001, abstract 546.
6. NWOKOLO N.C., FISHER M., GAZZARD B.G. et al. Cessation of secondary prophylaxis in patients with cryptococcosis. *AIDS* 2001 ; 15 : 1438-1439.
7. ROLLOT F., BOSSI P., TUBIANA R. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; 15 : 1448-1449.
8. MUSSINI C., PEZZOTTI P., BORGHI V. et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with HAART: a multicentre observational study. *CROI* 2002, abstract 635.
9. KIRK O., REISS P., UBERTI-FOPPA C. et al. Safe interruption of maintenance therapy against prior infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during highly active antiretroviral therapy. *CROI* 2002, abstract 37.

Infections à *Candida*

1. MAENZA J.R., KERNLY J.C., MOORE R.D. et al. Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 219-225.
2. GRAYBILL J.R., VASQUEZ J., DAROUICHE R.O. et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998 ; 104 : 33-39.

Leishmaniose viscérale

1. ROSENTHAL E., MARTY P., LEFICHOUX Y. et al. Clinical manifestations of visceral leishmaniasis associated to HIV infection. Retrospective study of 91 french cases. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 ; 94 : 37-42.
2. KUBAR J., MARTY P., LELIEVRE A. et al. Visceral leishmaniosis in HIV-positive patients : primary infection, reactivation and latent infection. Impact of the CD4+ T-lymphocyte counts. *AIDS* 1998 ; 12 : 2147-2153.
3. DAVIDSON R.N., DI MARTINO L., GRADONI L. et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-center trial. *Q J Med* 1994 ; 84 : 75-81.
4. DEDET J.-P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Med Chir, Maladies infectieuses* 2001, 8-506-A-10.
5. PEARSON R.D., DE QUEIROZ SOUSA A., SELMA M. et al. *Leishmania* species : Visceral (Kala-Azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In : G.L. Mandell, J. Bennet, R. Dolin Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone (Philadelphia), vol. 2, Fifth edition 2000 : 2831-2844.
6. LAGUNA F., LOPEZ-VELEZ R., PULIDO F. et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients : a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS* 1999 ; 13 : 1063-1069.

Parasitoses intestinales

1. CARR A., MARRIOTT D., FIELD A. et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998 ; 351 : 256-260.
2. WHITE C., CAPPELL C., HAYAT S. et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS : a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1994 ; 170 : 419-424.
3. SMITH N.H., CRON S., VALDEZ L.M. et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 900-903.
4. VERDIER R.I., FITZGERALD D.W., JOHNSON W.D. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patient. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 885-888.

5. CACOPARDO B., PATAMIA I., BONACCORSO V. et al. Synergic effect of albendazole plus metronidazole association in the treatment of metronidazole-resistant giardiasis. Clin Ter 1995 ; 146 : 761-767.
6. MOLINA J.M., CHASTAING C., GOGUEL J. et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon* intestinalis in patients with AIDS. A randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis 1998 ; 177 : 1373-1377.
7. MOLINA J.M., SARFATI C., TOURNEUR M. et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). ICAAC 2001, abstract 1126.
8. CELEDON J.C., MATHUR-WAGH U., FOX J. et al. Systemic strongyloidiasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. A report of 3 cases and review of the literatur. Medicine 1994 ; 73 : 256-263.
9. Microbiologie et eaux d'alimentation. Problèmes liés à certaines parasitoses. Recommandations pour les malades imunodéprimés. CFES, mars 1997.

Infections à *herpesviridae*

1. STEWART J.A., REEF S.E., PELLETT P.E. et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 114-120.
2. BALFOUR H.H., BENSON C., BRAUN J. et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J Acquir Immun Defic Syndr 1994 ; 7 : 254-260.
3. STEWART J.A., REEF S.E., PELLETT P.E. et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 114-120.

Infections à virus JC et LEMP

1. The biology of JC virus and progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2001 ; 4 : 279-390.
2. CINQUE P., SCARPELLINI P., VAGO L. et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients : cerebrospinal fluid analysis by polymerase chain reaction. AIDS 1997 ; 11 : 1-17.
3. CLIFFORD D.B., YIANNOUTSOS C., GLICKSMAN M. et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999 ; 52 : 623-625.
4. TASSIE J.M., GASNAULT J., BENTATA M. et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. AIDS 1999 ; 13 : 1881-1887.
5. GASNAULT J., TAOUFIK Y., GOUJARD C. et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. J Neurovirol 1999 ; 5 : 421-429.

6. DE LUCA A., AMMASSARI A., CINGOLANI A. et al. Disease progression and poor survival of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy despite highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998 ; 12 : 1937-1938.

Infections bactériennes

1. GEBO K.A., MOORE R.D., KERULY J.C. et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 857-862.
2. BEDOS J.P., CHEVRET S., GHASTANG C. Epidemiological features of and risk factors for infection by *S. pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a french survey. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 63-72.
3. SALMON-CERON D., DETRUCHIS P., JACCARD A. et al. Bactériémies à salmonelles non typhiques au cours de l'infection par le VIH : données cliniques, évolutives et thérapeutiques chez 68 patients. *Press Med* 1992 ; 21 : 847-851.
4. GUERRANT R.L., VAN GILDER T.V., STEINER T.S. et al. Practice guidelines for the management of Infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 331-351.
5. GASQUET S., MAURIN M., BROUQUI P. et al. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998 ; 12 : 1793-1803.
6. KOEHLER J.E. Recognizing and treating Bartonella infection. *HIV Adv Res Ther* 2001 ; 6 : 24-29.
7. DUPIN N. Syphilis : aspects cliniques. *BEH* 2001 ; 35-36 : 170-172.
8. Centers of disease control and prevention 1998. Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998 ; 47 (RR-1) : 1-116.

Prophylaxies des infections opportunistes au cours de la grossesse

1. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *HIV Clin Trials* 2001 ; 2 : 493-554.
2. BARTLETT J.G., GALLANT J.E. Management of opportunistic infections and other complications of HIV infection. In : *Medical Management of HIV infection*. Johns Hopkins University School of Medicine, 2001-2002 : 97-134.
3. A guide to the clinical care of women with HIV. Anderson J. Ed (US Department of Health and Human Services, HRSA, HIV AIDS Bureau) (Preliminary edition) 2000 : 249-352.
4. ALECK K.A., BARTLEY D.L. Multiple malformation syndrom following fluconazole use in pregnancy : report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997 ; 72 : 253-256.
5. CDC. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure. *MMWR* 1993 ; 42 : 806-809.
6. ADAIR C.D., GUNTER M., STOVALL T.G. et al. *Chlamydia* in pregnancy : a randomized trial of azythromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998 ; 391 : 165-168.

Infections à HHV-8

1. DUPONT C., VASSEUR E., BEAUCHET A. et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000 ; 14 : 987-993.
2. DEZUBE B.J. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2000 ; 12 : 445-449.
3. NORTHFELT D.W., DEZUBE B.J., THOMMES J.A. et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2445-2451.
4. GILL P.S., WERNZ J., SCADDEN D.T. et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2353-2364.
5. GILL P.S., TULPULE A., ESPINA B.M. et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1876-1883.
6. OKSENHENDLER E., DUARTE M., SOULIER J. et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection. A clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996 ; 10 : 61-67.
7. AARON L., LIDOVE O., VIARD J.P. et al. Maladie de Castleman chez les patients infectés par le VIH. *Rev Med Intern* 2002 ; 23 : 155-163.

Infections à HPV et cancer ano-génital

1. ROBINSON W. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infected women. *Semin Oncol* 2000 ; 27 : 463-470.
2. PALEFSKY J.M. Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus positive men and women. *Semin Oncol* 2000 ; 27 : 471-479.
3. MARTIN F., BOWER M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Inf* 2001 ; 77 : 327-331.

Lymphomes

1. LEWDEN L., HÉRIPRET L., BONNET F. et al. Causes of death in HIV infected patients in the era of HAART : the french survey «Mortalité 2000 ». *CROI* 2002, abstract 753.
2. BESSON C., GOUBAR A., GABARRE J. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001 ; 98 : 2339-2344.
3. CAMPBELL P., HAND H., GIBSON J. et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol* 1999 ; 3 : 795-798.
4. GABARRE J., AZAR N., AUTRAN B. et al. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000 ; 355 : 1071-1072.

5. OKSENHENDLER E. Proliférations lymphoïdes agressives. In : P.M. Girard, C. Katlama, G. Pialoux. VIH. Paris, Doin, 2001 : 169-174.
6. JACOMET C., GIRARD P.M., LEBRETTE M.G. et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non – Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS 1997 ; 11 : 1725-1730.
7. SPINA M., SANDRI S., TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. Curr Opin Oncol 1999 ; 11 : 522-526.
8. THIESSARD F., MORLAT P., MARIMOUTOU C. et al. Prognostic factors after non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. Cancer 2000 ; 88 : 1696-1702.

14

Vaccinations

Le sujet infecté par le VIH présente une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, tuberculose notamment). Il est également plus exposé à d'autres infections en cas de poursuite de conduites à risque (hépatite B). Pour la majorité des autres maladies couvertes par une vaccination, le risque est le même que celui de la population générale.

Ceci justifie d'évaluer la situation vaccinale de chaque patient et le rapport bénéfice-risque d'une primo-vaccination ou de rappels.

Au cours de l'infection par le VIH, certains éléments doivent être pris en compte :

- la réponse vaccinale est moins bonne que chez les patients non infectés, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ et a fortiori inférieur à $200/\text{mm}^3$. La durée de la protection est plus courte que dans la population générale ;
- la majorité des vaccins peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative ;
- les vaccins vivants atténués sont en principe contre-indiqués comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire.

Cependant, certains vaccins restent justifiés et même recommandés :

- si le risque à prévenir est jugé important ;
- car la restauration immunitaire induite par les traitements antirétroviraux peut être associée à une meilleure réponse vaccinale ;
- car de nouveaux vaccins présentent une immunogénicité renforcée par rapport aux vaccins classiques, mais restent à évaluer chez les patients infectés par le VIH.

Vaccins antitétanique et antidiphtérique

La réponse à l'anatoxine tétanique est semblable à celle de la population générale ; la réponse à l'anatoxine diphtérique, au moins chez l'enfant infecté par le VIH, est inférieure à celle de la population générale. De plus, l'anatoxine diphtérique est moins bien supportée chez l'adulte que l'anatoxine tétanique qui

ne connaît pas de contre-indication. Ces données incitent à suivre les recommandations générales sur les anatoxines qui entraînent une protection de longue durée. Recommandation : utiliser le vaccin antidiphtérique à faible valence.

Recommandations générales	Attitude chez le sujet infecté par le VIH(1)
<ul style="list-style-type: none"> • Tétanos : rappel tous les 10 ans • Poliomyélite : rappel tous les 10 ans • Diphtérie : en cas de séjour en zone endémique ou de risque professionnel • Hépatite B : rappel à 5 ans en cas de vaccination faite après 25 ans et titre d'anticorps anti-HBs < 10M UI/ml • Hépatite A • Grippe : rappel annuel au-delà de 65 ans ou terrain à risque • Rubéole : femmes non immunisées < 45 ans • BCG : à l'embauche pour certaines professions si IDR négative • Fièvre typhoïde : en cas de séjour en zone endémique • Fièvre jaune : obligatoire en cas de séjour en zone endémique • Méningocoque : en cas de séjour en zone endémique • Pneumocoque : âge > 65 ans, en cas de splénectomie, d'insuffisance cardio-respiratoire, de drépanocytose, rappel tous les 5 ans • <i>Haemophilus influenzae</i> b : aucune 	<ul style="list-style-type: none"> • Recommandé • Pas de contre-indication du vaccin inactivé injectable. • Peut être pratiqué avec les mêmes indications • Largement indiqué chez les sujets exposés. Vérifier le taux d'anti-HBs après vaccination • Patients co-infectés par le VHC ou le VHB, voyages en zone d'endémie ou à risque (homo sexuels) • Peut être pratiqué avec les mêmes indications • Absence de données (ROR pratiqué chez l'enfant) • Contre-indiqué • Possible • Contre-indication chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³ • Possible • Recommandé et rappel tous les 5 ans • Non recommandé

(1) Si possible, éviter toute vaccination quand le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³.

Vaccin antipneumococcique

Le pneumocoque est le premier agent responsable de pneumopathies bactériennes chez les patients infectés par le VIH et l'incidence des infections à pneumocoques est 100 fois supérieure à celle de la population générale [1]. L'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade SIDA ou un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 500/mm³ constituent les principaux facteurs de risque.

Chez les patients infectés par le VIH et traités, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 %, mais cette diminution reste inférieure à la diminution observée pour les autres infections opportunistes. Sur ce terrain, l'émergence de souches résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est préoccupante [2].

Deux vaccins anti-pneumococciques sont actuellement commercialisés :

- le vaccin polysaccharidique à 23 valences, qui a une efficacité de 70 % dans la population générale, mais n'induit pas de mémoire immunitaire ;
- le vaccin conjugué à 7 valences (incluant les principaux sérotypes résistants à la pénicilline), qui a une meilleure immunogénicité chez les jeunes enfants et permet d'induire une réponse immunitaire mémoire.

L'efficacité du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH est d'environ 50 % lorsque le taux de CD4 est supérieur à 500/ mm³, mais est beaucoup plus faible en deçà de ce taux. Ceci a conduit les experts américains à proposer dès 1989 la vaccination systématique précoce de tous les patients infectés par le VIH. La durée de la protection apportée par la vaccination serait plus courte que celle obtenue chez des sujets immunocompétents. Cependant, l'utilité d'injections de rappel est controversée.

Le nouveau vaccin conjugué est plus immunogène que le vaccin polysaccharidique chez l'enfant [3], mais ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans la seule étude réalisée chez l'adulte [4] et son évaluation reste nécessaire. En France, aucune recommandation n'a été émise.

Recommandations : le vaccin polysaccharidique est recommandé chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 500/mm³, il peut être administré chez les patients avec un taux de CD4 supérieur à 200 mm³, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés. L'apport du vaccin conjugué dans une stratégie vaccinale doit être évalué.

Vaccin antiméningococcique (A/C/Y/W/35),
antityphoïdique (TYPHIM)

Les vaccins polysidiques sont efficaces et bien tolérés dans la population générale. On ne dispose d'aucune donnée concernant leur efficacité et leur tolérance chez le sujet infecté par le VIH. Ils peuvent être pratiqués selon les mêmes recommandations que dans la population générale, chez un sujet dont l'immunodépression n'est pas trop marquée, avant un séjour dans une zone d'endémie (sous-continent indien pour le vaccin antityphoïdique, Arabie Saoudite et Afrique intertropicale pour le méningocoque). L'immunogénicité du vaccin conjugué antiméningococcique C n'est pas établie.

Vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b (Hib)

La fréquence des infections à *H. influenzae*, même si elle est supérieure chez les patients infectés par le VIH, reste cependant faible. De plus, 30 % seulement de ces infections à *H. influenzae* sont dues au type b. Une réponse vaccinale protectrice est obtenue dans moins de 50 % des cas et cette réponse est corrélée au degré d'immunosuppression [5]. Ces données conduisent à ne pas recommander la vaccination Hib chez l'adulte.

Vaccin anti-poliomyélite

Le vaccin injectable peut être administré, comme dans la population générale.

Vaccin anti-hépatite B

Les indications de la vaccination sont larges dans la population infectée par le VIH. Elle est particulièrement recommandée chez les patients exposés à un risque, co-infectés par le VHC et n'ayant pas de trace sérologique d'une infection ancienne ou évolutive. La réponse est inférieure à celle de la population non infectée par le VIH et il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu après vaccination [6].

Vaccin anti-hépatite A

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

– le risque d'hépatite fulminante associée à la survenue d'une hépatite A est plus élevé chez les patients co-infectés ;

- le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré quoique son immunogénicité soit réduite chez les patients ayant une immunodépression avancée ($CD4 < 200/mm^3$) [7] ;
- des épidémies d'hépatite A ont été décrites chez les homosexuels masculins [9].

Vaccin antigrippal

La fréquence et la gravité de la grippe sont semblables à celles de la population générale. Les recommandations sont les mêmes que pour la population générale.

Vaccin anti-rubéole

L'augmentation des demandes de grossesse, voire d'AMP, conduit à ce que le statut sérologique des femmes séropositives soit vérifié. Il n'y a pas de données qui permettent d'affirmer l'innocuité du vaccin. Le risque de la vaccination est donc à mettre en balance avec les risques d'une rubéole congénitale. Le ROR est cependant pratiqué régulièrement en pédiatrie, pour les enfants séropositifs.

Vaccin BCG

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

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

Vaccin contre la fièvre jaune

Cette vaccination, seul moyen de protection contre une infection très grave, et contrôlée par les autorités sanitaires internationales, est obligatoire pour les personnes résidant ou se rendant dans les zones intertropicales (15° de latitude Nord à 15° de latitude Sud) d'Afrique et d'Amérique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui serait en principe contre-indiqué. Le risque d'encéphalite post-vaccinale est faible, cependant 18 cas d'encéphalite ont été signalés chez des patients infectés par le VIH [8]. La vaccination n'est donc pas recommandée chez les sujets ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³. Dans cette situation, un certificat de contre-indication peut être établi. Il est accepté par certains pays mais non par d'autres. Il expose dans ce cas soit à une vaccination immédiate sur place, soit au refoulement.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, les rappels de vaccinations universelles, certaines vaccinations spécifiques (pneumocoque) et les vaccinations destinées aux voyageurs peuvent être envisagés sans risque.• Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas, quel que soit le statut immunitaire. Le vaccin contre la fièvre jaune doit être évité si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.• Chez les patients fortement immunodéprimés, il est nécessaire de peser le rapport bénéfice/risque et il est souvent préférable de s'abstenir.	

BIBLIOGRAPHIE

1. GEBO K.A., MOORE R.D., KERULY J.C. et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1996 ; 173 : 857-862.
2. BEDOS J.P., CHEVRET S., CHASTANG C. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a french survey. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 63-72.
3. KING J.C., VINK P., SMILLIE M. Safety and immunogenicity of a 5-valent conjugate pneumococcal vaccine in HIV+ and non-HIV-infected children. Annual Meeting of the American Pediatric Society/Society for Pediatric Research 1995, abstract 1064.

4. AHMED F., STEINHOFF M.C., RODRIGUEZ-BARRADAS M.C. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine : results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 83-90.
5. KROON F.B., VAN DISSEL J.T., RIJKERS G.T. et al. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b vaccine in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997 ; 25 : 600-606.
6. WONG E.K., BODSWORTH N.J., SLADE M.A. et al. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting : influence of HIV infection, CD4+ lymphocytes count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996 ; 10 : 1169-1170.
7. NEILSEN G.A., BODSWORTH N.J., WALLS N. Response to hepatitis A vaccination in HIV-infected and uninfected homosexual men. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1064-1067.
8. FREESTONE D.S. Yellow fever vaccine. In : S.A. Plotkin, E.A. Mortimer. *Vaccines*. Philadelphia, WB Saunders 1998 : 387-419.
9. DELAROCQUE-ASTAGNEAU E., VALENCIANO M., DARIOSECQ J.M. et al. Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *BEH* 2001 ; 44.

Primo-infection

La mise en route d'un traitement antirétroviral au cours de la primo-infection reste l'objet de débats, bien que les traitements antirétroviraux aient montré leur efficacité virologique, immunologique et clinique dans cette indication. Alors que jusqu'en 2000, la majorité des patients vus au stade de primo-infection en France étaient traités, on a assisté récemment à une diminution des prescriptions autour de 50 % (cohorte PRIMO ANRS) ; le fait que l'on ait abandonné l'espoir de pouvoir éradiquer le virus à ce stade de l'infection et la fréquence des effets indésirables sont sans doute en partie à l'origine de cette évolution.

INTERET ET AVANTAGES DU TRAITEMENT PRECOCE

Les arguments en faveur du traitement précoce de la primo-infection par le VIH sont de plusieurs ordres. La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense. La dissémination du virus dans les compartiments cellulaires cibles, lymphatiques et neurologiques en particulier, est très rapide [1] ; un des buts du traitement précoce est précisément de limiter cette dissémination.

Des manifestations cliniques accompagnent la primo-infection dans plus de la moitié des cas. Il s'agit parfois de manifestations graves, notamment neurologiques : méningites, myélites, encéphalites. L'intensité, la gravité et la durée des symptômes cliniques sont corrélées à la rapidité d'évolution vers le SIDA [2]. De même, l'immunodépression contemporaine de la primo-infection peut être profonde et entraîner des infections opportunistes immédiates. Tous ces arguments cliniques plaident en faveur d'une intervention thérapeutique précoce.

Deux essais thérapeutiques contrôlés contre placebo ont montré que le traitement précoce de la primo-infection par la zidovudine en monothérapie permettait un meilleur contrôle de la charge virale, une remontée plus rapide des lymphocytes T CD4 et une réduction de la fréquence des infections opportunistes, au moins à court terme [3, 4]. Une étude non randomisée a montré que les

patients traités à la phase de primo-infection ont plus souvent une charge virale plasmatique indétectable, des lymphocytes T CD4 plus élevés, et un taux d'ADN intracellulaire plus bas à un an que des patients non traités [5]. Les données publiées récemment sur les conséquences immunologiques et virologiques du traitement sont dans l'ensemble en faveur d'une intervention thérapeutique précoce. Au cours des primo-infections traitées par trithérapie, la réduction de la charge virale peut s'accompagner d'une puissante réponse CD4 spécifique [6, 7]. Cette réponse immune VIH-spécifique est comparable à celle observée chez les patients spontanément «non progresseurs » [8]. De plus, la décroissance des taux d'ADN intracellulaires est plus importante chez les patients traités au stade de primo-infection que chez les patients traités au stade chronique [9].

Un autre intérêt du traitement précoce de la primo-infection est de limiter la diversification des souches virales. De surcroît, on peut admettre que le traitement de la primo-infection devrait réduire les risques de transmission du virus.

Les essais thérapeutiques récents basés sur la trithérapie, bien que non comparatifs, ont montré que, sous traitement, l'indétectabilité pouvait être obtenue chez au moins 90 % des patients observants et que ce résultat se maintenait pendant au moins 18 mois. De même, la remontée des lymphocytes T CD4 au-dessus du seuil de $500/\text{mm}^3$ est obtenue chez la grande majorité des patients [10, 11].

INCONVENIENTS ET RISQUES DU TRAITEMENT PRECOCE

Un traitement prescrit peu après la révélation de la séropositivité peut poser des problèmes d'adhésion et donc d'observance chez certains patients. Or, une mauvaise observance à ce stade risque d'entraîner le développement rapide de mutations de résistance aux antirétroviraux dont certaines pourraient être durables.

La tolérance au traitement est également un facteur limitant de la prescription systématique d'un traitement précoce. Ce ne sont pas tant les effets indésirables immédiats, assez rares et relativement gérables qui sont préoccupants, que les effets à moyen et long termes. L'inquiétude majeure des médecins et des patients est le développement des complications métaboliques liées au traitement. Des données issues de la cohorte ANRS PRIMO indiquent que 24 % des patients traités au cours de la primo-infection ont un syndrome lipodystrophique clinique après deux ans de traitement [12].

Par ailleurs, les arguments immunologiques et virologiques ne sont pas univoques et certaines réserves peuvent être émises quant au caractère bénéfique du traitement précoce. Certains auteurs ont observé que l'activité T CD8 spécifique anti-VIH a tendance à disparaître plus rapidement quand la réplication virale est réduite sous l'effet du traitement [11, 13].

Enfin, le traitement antirétroviral, même très précoce, ne permet pas d'éliminer l'ADN intracellulaire [14]. Même si l'on observe une diminution du réservoir cellulaire de virus sous l'effet des trithérapies, l'éradication ne peut être atteinte à moyen terme.

Enfin, il n'existe aucun consensus sur la durée optimale d'un traitement antirétroviral institué à la phase de primo-infection.

RECOMMANDATIONS

Au cours de la primo-infection symptomatique, le traitement est d'autant plus recommandé que les symptômes sont plus marqués : fièvre intense et durable, ulcérations buccales et œsophagiennes, par exemple. Il est particulièrement recommandé de traiter les primo-infections compliquées d'une atteinte neurologique centrale : méningo-encéphalite ou méningo-radiculite. De même, le traitement sera institué dans les cas d'infections opportunistes précoces, qu'elles soient mineures telles qu'un muguet ou un zona, ou majeures comme une candidose œsophagienne ou une pneumocystose. Le traitement peut être assimilé à ce stade à celui d'une maladie infectieuse aiguë.

Dans les autres cas de primo-infection symptomatique, la majorité des experts recommandent un traitement précoce, bien qu'aucune preuve formelle de son avantage à long terme par rapport à l'abstention thérapeutique n'ait été jusqu'ici apportée. Dans tous les cas, la décision thérapeutique nécessite une approche psychologique et une information soigneuse du patient. La décision se fondera en particulier sur l'appréciation de la probabilité d'une tolérance et d'une observance optimales.

Le traitement antirétroviral recommandé est une association de trois antirétroviraux selon les mêmes règles de choix des molécules que dans le cas de la mise en route d'un premier traitement chez un patient chronique. L'association de deux analogues nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase reste le premier choix. Ce type d'association est celui pour lequel on dispose de l'expérience clinique la plus importante, notamment acquise dans les essais thérapeutiques.

La durée optimale du traitement ne peut être définie actuellement. Les données tirées des essais thérapeutiques sont cependant en faveur de son maintien pendant au moins 18 mois s'il est bien toléré. Cette durée tient compte également du risque de développer des complications métaboliques au-delà de 18 mois de traitement.

En cas de séroconversion récente découverte en l'absence de tout symptôme clinique ou après une primo-infection pauci-symptomatique, l'initiation d'une trithérapie n'est pas recommandée de façon systématique. Si l'on décide de s'abstenir, le patient sera surveillé fréquemment au plan clinique et biologique (tous les mois au début, puis tous les deux mois). On peut estimer que six mois en moyenne après la séroconversion, l'état d'équilibre de la charge virale est

atteint. Les indications thérapeutiques sont alors semblables à celles de tout patient séropositif.

La réalisation d'un génotypage à la recherche de mutations de résistance n'est pas indispensable au choix du traitement mais elle est recommandée, d'une part dans un but de surveillance épidémiologique et d'autre part pour l'adaptation secondaire du traitement (en cas de multirésistance ou de non réponse virologique à 3 mois).

Ces résistances « primaires » reflètent les résistances acquises sous traitement par le sujet contaminateur.

PERSPECTIVES

La recherche thérapeutique s'oriente actuellement vers des stratégies comportant une intervention immuno-thérapeutique en appoint aux associations d'antirétroviraux, soit simultanément, soit ultérieurement pour interrompre le traitement. Il peut s'agir de l'utilisation de vaccins thérapeutiques, de cytokines, comme l'interleukine-2 et l'interféron α [15], ou d'interruptions thérapeutiques programmées [16, 17]. Toutefois, qu'il s'agisse de l'immunothérapie ou des interruptions thérapeutiques programmées, ces stratégies sont encore en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles d'études cliniques. Dans l'attente du résultat de ces essais, ces stratégies ne peuvent être recommandées dans la prise en charge habituelle des patients.

Dans tous les cas, compte tenu des incertitudes et des besoins d'amélioration des connaissances, il est recommandé aux cliniciens et aux patients de privilégier à chaque fois que cela est possible, une inclusion dans des essais thérapeutiques ou des études épidémiologiques (Cohorte PRIMO, Essai ANRS INTERPRIM).

BIBLIOGRAPHIE

1. SHACKER T., LITTLE S., CONNICK E. et al. Rapid accumulation of human immunodeficiency virus (HIV) in lymphatic tissue reservoir during acute and early HIV infection : implications for timing of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 354-357.
2. SHACKER T., COLLIER A.C., HUGUES J. et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 257-263.
3. KINLOCH DE LOES S., HIRSCHEL B.J., HOEN B. et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 408-413.

4. NIU M.T., BETHEL J., HOLODNIYI M. et al. Zidovudine treatment in patients with primary (acute) human immunodeficiency virus type-1 infection : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1998 ; *178* : 80-91.
5. ZAUNDERS J.J., CUNNINGHAM P.H., KELLEHER A.D. Potent antiretroviral therapy of primary human deficiency virus type 1 (HIV-1) infection : partial normalization of T-lymphocytes subsets and limited reduction of HIV-1 despite clearance of plasma viremia. *J Infect Dis* 1999 ; *180* : 320-329.
6. ROSENBERG E.S., BILLINGSLEY J.M., CALIENDO A.M. et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ responses associated with control of viremia. *Science* 1997 ; *278* : 1447-1450.
7. MALHOTRA U., BERREY M.M., HUANG Y. et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000 ; *181* : 121-131.
8. KAHN J., and WALKER B. Current concepts : acute human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; *339* : 33-40.
9. NGO GIANG HUANG N., DEVEAU C., DA SILVA I. et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 ; *15* : 665-673.
10. HOEN B., DUMON B., HARZIC M. et al. Highly active antiretroviral therapy initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis* 1999 ; *180* : 1342-1346.
11. MARCOVITZ M., VESANEN M., TENNER-RACZ K. et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999 ; *179* : 525-537.
12. GOUJARD C., BOUFASSA F., DEVEAU C. et al. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001 ; *15* : 282-284.
13. DALOD M., HARZIC M., PELLEGRIN I. et al. Evolution of cytotoxic T lymphocyte responses to human immunodeficiency virus type-1 in patients with symptomatic primary infection receiving antiretroviral triple therapy. *J Infect Dis* 1998 ; *178* : 61-69.
14. GARRIGUE I., PELLEGRIN I., HOEN B. et al. Cell-associated HIV-1– DNA quantification after highly active antiretroviral therapy-treated primary infection in patients with persistently undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2000 ; *14* : 2851-2855.
15. ÉMILIE D., BURGARD M., LASCoux-COMBE C. et al. Early control of HIV replication in primary HIV-1 infection treated with antiretroviral drugs and pegylated interferon-alpha : results from the primoferon A (ANRS 086) study. *AIDS* 2001 ; *15* : 1435-1437.
16. ROSENBERG E., ATFELD M., POON S.H. et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000 ; *407* : 523-526.

17. LISZIEWICZ J., ROSENBERG E., LIEBERMAN J. et al. Control of HIV despite discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1683-1684.

16

Infection par le VIH-2

L'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France, mais présente des caractéristiques cliniques et virologiques la distinguant de l'infection à VIH-1 et justifiant une prise en charge individualisée. L'expérience française de l'infection à VIH-2 est décrite à partir de la cohorte multicentrique française, coordonnée par l'ANRS, qui regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France, soit 249 parmi les 302 patients répertoriés par le DMI-2.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'infection par le VIH-2 est diagnostiquée dans trois quarts des cas chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, zone de la plus forte séroprévalence mondiale. D'autres pays sont touchés en Afrique, dont l'Angola et le Mozambique ; le Portugal dénombre, comme la France, un grand nombre de cas à cause de ses échanges historiques avec des pays de forte prévalence.

La transmission du VIH-2 est plus faible que celle du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou materno-fœtale.

DONNEES CLINIQUES ET VIROLOGIQUES

Le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus faible que celui de VIH-1. La durée de latence clinique est plus longue. Cependant, toutes les manifestations cliniques décrites au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées avec le VIH-2, qu'il s'agisse d'infections opportunistes, d'affections tumorales ou de pathologies directement liées au virus.

La mesure de la charge virale VIH-2 n'a été que récemment mise au point par une technique de PCR en temps réel. Elle constate une charge virale plus faible que celle de VIH-1, allant dans le sens des données d'évolution clinique. Cette mesure est actuellement disponible pour les patients suivis dans la cohorte.

Comme pour le VIH-1, les marqueurs de progression clinique de l'infection à VIH-2 sont les signes cliniques des groupes B et C de la classification CDC, le nombre et le pourcentage de lymphocytes T CD4 et la détectabilité de l'ARN-VIH-2 plasmatique (seuil de 250 copies/ml).

PRISE EN CHARGE

Les recommandations d'initiation d'un traitement antirétroviral sont les suivantes :

Le traitement est recommandé, comme pour VIH-1, en présence de :

- signes cliniques du groupe B ;
- diagnostic de pathologie indicative de SIDA ;
- nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 350/mm³.

En l'absence de ces critères, la détection de l'ARN-VIH-2 plasmatique (au seuil de 250 copies/ml) doit faire rapprocher la surveillance clinique et immunologique. Une valeur d'ARN-VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est à considérer comme très élevée par la technique actuellement disponible, est prédictive d'un risque évolutif clinique et doit faire discuter l'initiation d'un traitement en tenant compte, comme dans l'infection à VIH-1, de l'évolution des lymphocytes T CD4.

Les critères de choix du traitement antirétroviral en dehors de la grossesse sont identiques à ceux du VIH-1, excepté les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse auxquels le VIH-2 est naturellement résistant. La réponse au traitement et les effets indésirables des molécules semblent identiques à ceux décrits pour le VIH-1.

En termes de suivi virologique, il est proposé de mesurer l'ARN-VIH-2 plasmatique si possible au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités. Chez les patients traités, la charge virale peut être mesurée un mois après, puis 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 6 mois, afin de vérifier la négativation ou la réduction de la charge virale. La charge virale doit également être mesurée en début de grossesse et en cas d'événement lié au VIH.

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE

Le taux de transmission materno-fœtale est estimé, en dehors de toute intervention thérapeutique, à 3 à 4 % dans les études de cohorte.

En cas d'indication maternelle à un traitement, les recommandations sont identiques à celles de l'infection par le VIH-1, en tenant compte de la résistance naturelle de VIH-2 à la névirapine.

En l'absence d'indication maternelle, le traitement préventif de la transmission materno-fœtale repose sur l'AZT en monothérapie chez la mère et chez l'enfant. L'indication d'une césarienne à visée préventive doit être discutée chez ces

femmes, si la charge virale est détectable en fin de grossesse. L'allaitement n'est pas recommandé.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • L'infection par le VIH-2, malgré une évolution plus lente que l'infection par le VIH-1 et une charge virale quantitative plus faible, se complique de pathologies indicatives de SIDA. • Le choix des antirétroviraux doit tenir compte de la résistance naturelle de VIH-2 aux analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse. • La technique de mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'est actuellement réalisable que dans les laboratoires de virologie impliqués dans l'étude de cohortes ANRS (AC11). • Les patients infectés par le VIH-2 doivent, si possible, être inclus dans la cohorte afin de poursuivre les études de suivi thérapeutique et d'évolution à long terme. 	

BIBLIOGRAPHIE

- ARIYOSHI K., JAFFAR S., ALABI A.S. et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *AIDS* 2000 ; 14 : 339-344.
- DAMOND F., DESCAMPS D., FARFARA I. et al. Quantification of proviral load of human immunodeficiency virus type 2 subtypes A and B using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 4264-4268.
- MARLINK R., KANKI P., THOPR I. et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994 ; 265 : 1587-1590.
- MATHERON S., MENDOZA-SASSI G., SIMON F. et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS* 1997 ; 11 : 934-936.
- MATHERON S., PUEYO S., DAMOND F. et al. Factors associated with clinical progression in HIV2 infected-patients : the French ANRS cohort. CROI 2002, abstract N42 (soumis pour publication).
- ODONOVAN D., ARIYOSHI K., MILLIGAN P. et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in the Gambia. *AIDS* 2000 ; 14 : 441-448.
- POPPER S.J., SARR A.D., GUEYENDIAYE A. et al. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load : low virus production in vivo. *J Virol* 2000 ; 74 : 1554-1557.

SIMON F., MATHERON S., TAMALET C. et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. AIDS 1993 ; 7 : 1411-1417.

17

Grossesse

Initialement dominées par la prévention du risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME), les questions de prise en charge thérapeutique des femmes enceintes infectées se sont modifiées ces derniers temps puisque de plus en plus sont traitées avant de débiter leur grossesse. Le pourcentage d'enfants infectés a été considérablement réduit ; il est actuellement en France de l'ordre de 1 à 2 %. Cependant, la question des risques de toxicité médicamenteuse devient préoccupante et rend complexe la prise en charge des grossesses, en terme du rapport bénéfices-risques pour la mère et pour l'enfant.

Le nombre de femmes enceintes menant leur grossesse à terme est en augmentation constante depuis la diffusion des trithérapies antirétrovirales et l'amélioration consécutive du pronostic de l'infection VIH. Ce nombre est passé d'environ 500 grossesses en 1992 à 700 en 1996 et à 1 200 en 2000, alors que la prévalence de l'infection VIH parmi les femmes enceintes ayant accouché en France semble stable depuis 1991 : elle est de l'ordre de 0,25 % en Ile-de-France et en région PACA [1].

L'enquête périnatale française (EPF), mise en place par l'ANRS dès 1987, a permis de suivre l'évolution des grossesses chez les femmes infectées par le VIH. Les données recueillies concernent près de 70 % des grossesses menées en France et permettent de mettre en évidence les spécificités de la situation française : 70 % des femmes VIH vivent en région parisienne, la plupart ont été contaminées par voie hétérosexuelle ; 40 % des femmes sont originaires de zones à forte séroprévalence du VIH, principalement d'Afrique de l'Ouest ; la séroprévalence dans cette population est 7,9 fois plus élevée que chez les femmes enceintes nées en France [1]. Il faut souligner qu'actuellement, près de 60 % des femmes ont déjà été traitées ou sont sous traitement antirétroviral au moment de leur grossesse. Cependant, encore 28 % découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse. Enfin, 94 % de ces femmes enceintes reçoivent un traitement préventif de TME associant de plus en plus souvent plusieurs antirétroviraux (65 % en 1999, d'après les données de l'EPF). Constituant un moment privilégié mais de particulière fragilité de l'histoire de la femme, la prise en charge thérapeutique et le suivi des grossesses doivent être

assurés en centre spécialisé, permettant la collaboration d'équipes médicales, obstétricales et pédiatriques entraînées.

DEPISTAGE ET GROSSESSE : CONVAINCRE OU CONTRAINDRE ?

L'analyse du risque résiduel de TME de 1 à 2 % fait apparaître des échecs de prise en charge, plus que des échecs thérapeutiques. Les caractéristiques des mères des enfants infectés témoignent de carences persistantes en matière d'accès aux soins et de prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH : dans la majorité des cas, il s'agit de femmes non ou mal traitées pour la prévention de TME, qu'il s'agisse de femmes dont la séropositivité était connue mais n'ayant pas observé le suivi ou ayant refusé le traitement, de femmes ayant accouché prématurément, de femmes n'ayant pas eu de test VIH réalisé pendant la grossesse ou à l'accouchement, ou enfin de femmes ayant été contaminées pendant leur grossesse.

Il faut rappeler qu'en France, le dispositif de dépistage prénatal de l'infection par le VIH chez la femme enceinte repose « sur un principe d'obligation de proposition de test par un médecin, lors du premier examen prénatal, avec possibilité laissée à la femme de répondre favorablement ou non ». Le test, aux termes des dispositions légales en vigueur depuis 1993, doit avoir été précédé d'une information sur les risques de contamination et le résultat doit être rendu au cours d'une consultation médicale (loi n° 93-121 du 27 janvier 1993, article L2122-1 du Code de santé publique).

Le Conseil national du SIDA a émis un avis défavorable, en date du 14 mars 2002, sur la mise en place d'un dépistage obligatoire de l'infection par le VIH au moment de la grossesse, assorti de recommandations sur la prévention du risque de transmission de l'infection de la mère à l'enfant, fondées sur le caractère indissociable de la prévention et de la prise en charge médicale de l'infection par le VIH, que celle-ci concerne la femme enceinte ou l'enfant à naître [2].

Le dépistage des partenaires des femmes dont la séropositivité est découverte au moment de la grossesse, non prévu explicitement par le texte de loi actuellement en vigueur, reste trop peu systématisé.

Le nombre de femmes non dépistées, ou dépistées très tardivement pendant leur grossesse, et ne bénéficiant donc pas des mesures de prévention optimales de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et d'une prise en charge de leur infection, n'est pas connu.

ETAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS PREVENTIFS DE LA TRANSMISSION DE LA MERE A L'ENFANT (TME)

Le bilan des connaissances sur le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant mérite d'être rappelé pour définir le cadre des recommandations thérapeutiques préventives actuelles.

En l'absence de traitement, la majorité des cas de transmission du VIH se produit tard in utero ou à l'accouchement, avec un risque moyen de TME de l'ordre de 20 % [3]. Le niveau de la charge virale maternelle et celui de son déficit immunitaire représenté par les lymphocytes T CD4 sont les principaux facteurs prédictifs du risque de TME, de l'ordre de 10 % s'il s'agit de femmes asymptomatiques, alors qu'il est de l'ordre de 45 % en cas de SIDA avéré [4, 5, 6]. Ces données imposent une prise en charge individualisée et adaptée à chaque cas, comme en dehors de la grossesse, et l'abandon de recommandations thérapeutiques univoques et systématiques. L'objectif du traitement préventif est de réduire la réplication virale maternelle, particulièrement en fin de grossesse pour diminuer la charge virale plasmatique maternelle et la quantité de virus présente dans le compartiment génital au moment de l'accouchement. Enfin, les résultats d'une étude détectant la présence de virus dans les aspirations gastriques chez plus de 30 % des nouveau-nés constitue un argument important pour poursuivre le traitement antirétroviral chez l'enfant après la naissance, réalisant ainsi un véritable traitement post-exposition à l'infection [7].

Traitements antirétroviraux

Concernant les traitements de la TME du VIH, plusieurs étapes ont été franchies, apportant dans un premier temps la preuve de l'efficacité d'un traitement antirétroviral par une monothérapie d'AZT qui a permis de réduire le taux de TME à 6 % et qui reste le traitement de référence (Tableau 17-I) [3]. Ensuite, l'essai observationnel ANRS075, mis en place pour évaluer la tolérance de la bithérapie par AZT et 3TC, a permis de diminuer le taux de TME à 1,6 % [8]. Enfin, l'essai ANRS083/ACTG316 évaluant l'intérêt de l'adjonction de la névirapine en monodose à la mère et au nouveau-né a conduit à un taux de TME de 1,4 % alors que 41 % des femmes incluses recevaient une trithérapie incluant un IP [9]. De plus, les données obtenues dans cet essai confirment celles de plus petites séries indiquant des taux de TME plus bas, de l'ordre de 1 %, chez des femmes recevant une trithérapie incluant un IP [10].

Par ailleurs, des schémas de traitement court par AZT ou AZT et 3TC ou névirapine en monodose pendant le travail puis chez le nouveau-né, évalués par des essais menés dans les pays en développement, permettent de démontrer une réduction du risque de TME de l'ordre de 50 % et soulignent l'intérêt de la prescription de traitement de « sauvetage » en cas de prise en charge très tardive en fin de grossesse [11, 12, 13].

Tableau 17-I Traitement prophylactique de la TME par l'AZT : schéma posologique (adapté à partir de l'essai ACTG 076/ ANRS 024)

Chez la mère

- 500 mg/24 h per os (en 5 prises de 100 mg ou 2 prises de 250 mg), à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée
- en perfusion IV au moment du travail (bolus de 2 mg/kg sur la première heure, puis 1 mg/kg/h jusqu'à l'accouchement)

Chez le nouveau-né

- 2 mg/kg/24 h per os, pendant 6 semaines

Mode d'accouchement

L'effet protecteur de la césarienne programmée avant travail et réalisée à membranes intactes à la 38^e semaine d'aménorrhée a été démontré chez des femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et dans le cadre de la prophylaxie par AZT en monothérapie avec un taux de TME de l'ordre de 1 % [14, 15]. En revanche, cet effet protecteur n'a pas été démontré en cas de charge virale plasmatique maternelle indétectable ou faible, notamment lors de l'utilisation d'une multithérapie. De plus, il faut rappeler qu'aucune étude n'a montré d'effet bénéfique de la césarienne effectuée en urgence et souligner que la morbidité liée à la césarienne est augmentée en cas d'infection par le VIH.

Ainsi, en 2002, dans les pays industrialisés, les mesures de prévention disponibles permettent de réduire le risque de TME à environ 1 %. La faisabilité de tout essai randomisé évaluant l'efficacité d'autres régimes thérapeutiques est désormais très limitée, car de tels essais nécessiteraient des effectifs très élevés pour pouvoir montrer une réduction du risque de TME, alors que celui-ci est déjà très bas. La problématique qui est devenue majeure en termes de prise en charge clinique et de recherche est celle de la toxicité potentielle des antirétroviraux.

Toxicité des antirétroviraux

L'état des lieux sur la toxicité liée aux médicaments antirétroviraux permet de mettre en évidence des problèmes différents selon les molécules utilisées en cours de grossesse. Il faut noter qu'en terme de toxicité fœtale, aucune des molécules antirétrovirales utilisées n'a été classée en catégorie A par la FDA (catégorie A : médicaments pour lesquels les études contrôlées chez la femme enceinte n'ont pas montré de risque pendant la grossesse).

Toxicité pour la mère

• **Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse**

Leur toxicité mitochondriale est responsable de manifestations différentes selon les molécules : neuropathie périphérique, myosite, pancréatite, stéatose hépatique et acidose lactique (*voir Chapitre 10*), qui peuvent également survenir pendant la grossesse. Un rapport récent de la FDA [16] a recensé huit cas d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite pendant la grossesse. Les symptômes sont toujours survenus après 32 semaines de gestation. Sept fois sur huit, les femmes étaient traitées par l'association de d4T et ddI et une fois par d4T et 3TC. La durée moyenne d'exposition à ces traitements était de 24 mois, ce qui implique qu'ils avaient été débutés avant la conception et maintenus pendant toute la grossesse.

Les effets du ténofovir en terme de toxicité restent à évaluer, faute de recul suffisant.

• **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

On connaît les risques de toxidermie et d'hépatotoxicité liés au traitement par la névirapine qui apparaissent durant les premières semaines du traitement. L'éfavirenz pose également des problèmes de tolérance immédiate ; il est de plus contre-indiqué pendant les premiers mois de grossesse.

• **Inhibiteurs de protéase**

Ils sont incriminés dans la révélation ou l'exacerbation d'un diabète. La grossesse est un facteur habituel de risque d'une intolérance au glucose, d'une hyperglycémie ou d'un diabète. Aucune donnée à ce jour n'est disponible concernant le risque cumulé à l'administration d'un IP en cours de grossesse.

Toxicité pour l'enfant

La durée d'observation des enfants exposés in utero aux différents antirétroviraux ne fournit pas à ce jour un recul suffisant pour connaître le risque de toxicité à long terme. La prudence reste donc de mise.

• **Analogues nucléosidiques et nucléotidiques**

Des études menées en France ont permis d'identifier plus d'une vingtaine d'observations de dysfonction mitochondriale chez des enfants non infectés et ayant été exposés aux antirétroviraux [17]. La plupart de ces enfants avaient des

symptômes neurologiques d'intensité variable, comportant un retard cognitif, des anomalies motrices et souvent des convulsions. Un profil particulier – bien que non spécifique – a été observé sur l'IRM cérébrale avec des anomalies de signal de la substance blanche et des anomalies du tronc cérébral dont l'intensité est proportionnelle à la gravité des symptômes cliniques. La plupart des enfants ont présenté au moins un épisode d'hyperlactatémie significative en dehors de la période de traitement. Tous, sans exception, ont été exposés aux antirétroviraux (AZT ou AZT et 3TC pour la plupart) alors qu'aucun cas similaire n'a pu être identifié par l'étude rétrospective des enfants non exposés de la cohorte EPF. Dans cette cohorte, l'incidence de dysfonction mitochondriale à 18 mois est estimée à 0,3 % pour les enfants exposés à une monothérapie d'AZT et à près de 1 % pour les enfants exposés à une association de deux IN.

La toxicité mitochondriale des IN a été étudiée dans un modèle simien d'exposition transplacentaire à l'AZT, permettant l'identification de lésions histologiques et d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale dans différents tissus – dont le cerveau – des animaux à la naissance, proches de ceux observés chez l'enfant.

La signification clinique de ces constatations, leur réversibilité éventuelle, leur lien avec les symptômes que présentent les enfants, ne sont pas établis. La dysfonction mitochondriale est probablement assez fréquente chez les nouveau-nés exposés, comme en témoigne l'hyperlactatémie observée chez plus de 60 % des enfants durant les six premières semaines de vie. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique, bien que quelques rares observations d'hyperlactatémie avec acidose symptomatique ont été rapportées ; elle est en principe réversible mais persiste souvent plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

La génotoxicité additive potentielle des IN a été suggérée par une étude chez des fœtus de singe exposés à l'AZT et à l'association AZT et 3TC [18].

Un risque potentiellement plus élevé de malformations congénitales ne peut être écarté.

Le suivi à long terme des enfants exposés à l'AZT a été actualisé dans deux cohortes américaines d'effectifs limités (n = 727) ; il n'a pas été identifié de risque particulier de tumeurs, le recul atteignant maintenant six ans [19].

• ***Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse***

Les données de tolérance de la névirapine en dose unique à l'accouchement et à la naissance ont permis de conclure à la bonne tolérance d'un tel schéma thérapeutique [9, 13]. Les données concernant l'exposition prolongée in utero ou néonatale restent très limitées.

La tératogénicité de l'éfavirenz a été démontrée chez les primates, à des concentrations plasmatiques proches de celles retrouvées chez l'homme aux doses thérapeutiques. Cette molécule est donc contre-indiquée au cours de la grossesse.

Il faut noter qu'aucune étude de tératogénicité n'a été effectuée dans le modèle primate pour les autres INN.

• **Inhibiteurs de protéase**

À ce jour, il n'y a pas d'évidence d'anomalies congénitales chez les enfants exposés *in utero* aux IP. Aucun risque particulier de prématurité n'a été rapporté dans les études de cohortes multicentriques de plusieurs centaines de cas [9, 10, 20]. La tolérance à plus long terme reste à surveiller.

Pharmacologie

Le passage transplacentaire des ARV diffère selon les classes (voir Chapitre 9). Les taux sériques des IN et des INN chez le fœtus sont du même ordre que chez la mère. Le passage transplacentaire des IP est variable : celui du ritonavir, du saquinavir et du nelfinavir est minime ; celui de l'indinavir est plus important et aucune donnée n'est disponible pour l'amprénavir ni pour l'association lopinavir-ritonavir. Ces données n'incitent pas à modifier les posologies d'antirétroviraux pendant la grossesse, mais justifient une surveillance par des études prospectives.

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS POUR LA PREVENTION DE LA TME

L'état des lieux de la situation française fait apparaître qu'une forte proportion de femmes débutent une grossesse sous traitement antirétroviral, que l'impact des traitements induit un taux de TME résiduel de l'ordre de 1 à 2 %, sauf en cas de situations particulières telles que celle des femmes dans les DFA et celle des femmes migrantes en situation de grande précarité ; le nombre de nouveau-nés infectés est actuellement de l'ordre de 10 à 30 par an. Au total, ce bilan montre que le principal problème pour les cliniciens est le maintien des très bons résultats d'efficacité des traitements sur la TME, tout en limitant les risques de toxicité médicamenteuse.

L'objectif des traitements antiviraux chez la femme enceinte est donc double :

– diminuer le risque de TME : pour cela, il s'agit d'aboutir à une réduction maximale de la réplication virale plasmatique et celle du nombre de particules virales libres présentes dans les différents liquides biologiques, en fin de grossesse et à l'accouchement ;

– assurer un traitement optimal pour la mère s'il existe une indication pour elle-même, pour maintenir ou restaurer un système immunitaire compétent.

Ce traitement ne doit jamais être décidé dans l'urgence, mais après une information de la femme, si possible avec le père, en collaboration étroite entre le spécialiste du VIH, l'équipe obstétricale et le pédiatre. Dans tous les cas, la mère doit être informée des incertitudes concernant la toxicité potentielle des antirétroviraux et des raisons du choix proposé par l'équipe médicale.

Le groupe d'experts a identifié quatre situations différentes, présentées ci-après.

Femme enceinte ayant débuté sa grossesse sous traitement antirétroviral

Il s'agit d'une situation de plus en plus fréquente.

La mère, et si possible le père, doivent être informés du risque d'embryo-fœtotoxicité des antirétroviraux qui impose une surveillance attentive du développement fœtal.

- *Si le traitement est efficace* et bien toléré, avec des résultats immunovirologiques satisfaisants et stables ($CD4 > 350/mm^3$; charge virale plasmatique indétectable [< 400 copies/ml]), il n'est pas justifié de modifier le traitement, sauf s'il comporte des médicaments contre-indiqués pour leur toxicité pour l'embryon (éfavirenz surtout, ddC) ou pour la mère (association d4T et ddl).

- *Si le traitement est inefficace* (charge virale plasmatique détectable > 400 copies/ml), une modification du traitement est souhaitable, après avoir vérifié la bonne observance. Un nouveau traitement sera choisi, associant deux IN et un IP ou la névirapine, en fonction de l'histoire thérapeutique, des antécédents d'intolérance, de l'observance et des résultats des tests génotypiques de résistance. Dans la mesure du possible, il comportera de l'AZT et évitera le ddC, l'éfavirenz et l'association d4T et ddl. Ce changement de traitement peut être différé au début du troisième trimestre de grossesse si la charge virale maternelle est inférieure à 10 000 copies/ml.

Femme enceinte non traitée par antirétroviraux

Il s'agit soit d'une femme séropositive connue, mais non suivie et/ou non traitée, soit d'une femme découvrant sa séropositivité au moment de la grossesse. Dans ce contexte, les indications du traitement antirétroviral suivent les recommandations générales pour l'adulte.

- *En cas d'indication maternelle au moment de la grossesse* : une trithérapie antirétrovirale comportant deux IN associés à un IP ou un INN est recommandée. Elle associe les molécules recommandées chez l'adulte, en privilégiant l'AZT, et en proscrivant ddC, éfavirenz et la combinaison d4T et ddl. Elle est initiée, si possible, après la douzième semaine d'aménorrhée afin de limiter le risque d'embryo-fœtotoxicité. L'association de trois IN est déconseillée compte tenu du risque additif de toxicité mitochondriale.

- *En l'absence d'indication maternelle* : chez une femme enceinte asymptomatique, ayant un nombre de lymphocytes T $CD4$ supérieur à $350/mm^3$, le traitement antirétroviral préventif de TME est systématique. Il est débuté à partir du troisième trimestre de grossesse afin de limiter la durée d'exposition du fœtus aux traitements. Deux situations sont à considérer en fonction de la charge virale plasmatique :

– *charge virale plasmatique inférieure ou égale à 10 000 copies/ml* : le traitement par l'AZT en monothérapie demeure la prophylaxie de première intention ; il est administré à la mère et au nouveau-né à partir de la 28^e semaine, associé à une césarienne programmée à la 38^e semaine d'aménorrhée. Si la césarienne ne peut être programmée pour des raisons obstétricales, ou par refus de la patiente, ou en cas de risque élevé d'accouchement prématuré, il faut proposer un traitement antirétroviral combiné : soit une bithérapie par AZT et 3TC, soit une trithérapie combinant deux IN et un IP qui garantit une réduction maximale du risque. De nouvelles associations antirétrovirales pour la prévention de la TME, telles l'association d'AZT (chez la mère et le nouveau-né, selon le schéma de référence) et d'un IP administrés à la mère à partir du début du troisième trimestre, ou de deux IP, offrent l'avantage théorique d'une moindre toxicité, mais n'ont pas été évaluées ;

– *charge virale plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml* : une trithérapie par deux IN et un IP, est recommandée à partir du début du troisième trimestre. L'association doit inclure l'AZT et ne pas combiner d4T et ddl. La prescription d'une bithérapie par deux IN ou un IN et névirapine ne permet pas d'atteindre une réduction optimale de la charge virale et comporte le risque de toxicité mitochondriale, d'émergence de résistance et de toxicité hépatique pour la névirapine. Cette stratégie de bithérapie, suboptimale en terme d'efficacité, risque de compromettre l'avenir thérapeutique de la femme et celui de l'enfant s'il est infecté ; elle n'est pas recommandée.

Dans ces deux dernières situations où la prise en charge dépend de la charge virale maternelle :

– il est recommandé de ne débiter la prophylaxie antirétrovirale qu'au début du troisième trimestre (28^e semaine d'aménorrhée). Cette attitude permet de limiter la durée de l'exposition in utero, et donc le risque de toxicité pour l'enfant ;

– le traitement antirétroviral peut être arrêté après l'accouchement si la femme avait des lymphocytes T CD4 supérieurs à 350/mm³. À l'arrêt, on peut observer un rebond de la charge virale, qui n'est cependant pas significativement plus élevée que la valeur préthérapeutique. Un bilan clinique, immunologique et virologique doit être programmé dans les semaines qui suivent l'accouchement pour rediscuter une éventuelle indication thérapeutique, selon les recommandations générales de traitement de l'adulte.

Femme enceinte non suivie et non traitée,
et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif

Dans ce contexte de prise en charge tardive en fin de grossesse, le dépistage de l'infection à VIH peut être réalisé par un test VIH rapide. Cependant, il faut rappeler la nécessité de confirmation par un deuxième prélèvement et dans la mesure du possible par un test de dépistage classique.

• En cas de prise en charge tardive, après le huitième mois, mais avant le début du travail, il est essentiel d'obtenir une réduction rapide de la charge virale

que seul un traitement puissant permet : une trithérapie associant deux IN, dont l'AZT selon le schéma de référence, et un IP est recommandée, associée si possible à une césarienne programmée ou à la névirapine en monodose chez la mère et le nouveau-né. Cette situation s'intègre souvent dans un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique, et peut requérir le recours à des modalités de prise en charge inhabituelles (hospitalisation, hospitalisation à domicile) permettant d'assurer le traitement préventif de TME. Si la triple association avec IP n'est pas réalisable, le traitement recommandé est l'administration d'une association de deux IN (AZT et 3TC) et de névirapine en monodose à la mère et à l'enfant.

- En cas de prise en charge très tardive pendant le travail, une perfusion d'AZT est recommandée, associée à un traitement par névirapine en monodose. Un traitement par l'AZT est recommandé chez l'enfant, associé à la névirapine. La première dose doit être administrée tout de suite après la naissance, et si elle n'a pas été administrée à la mère, elle sera renouvelée au troisième jour de vie. Dans ces situations d'urgence, l'indication thérapeutique peut être posée sur les résultats de deux tests rapides de dépistage VIH.

Cette recommandation concerne aussi les femmes porteuses de souches virales ayant des mutations de résistance à l'AZT.

Dès lors que la prise en charge de la mère n'a pas été optimale, il est conseillé de renforcer la prophylaxie postnatale chez l'enfant (*voir Chapitre 18*).

Choix du mode d'accouchement

À l'ère des multithérapies, le groupe d'experts considère que la césarienne programmée ne doit pas être systématique. Ses indications se sont précisées :

- lorsque la charge virale est indétectable sous multithérapie, il n'y a pas d'indication à la césarienne ;
- lorsque la charge virale maternelle est détectable (> 400 copies/ml) sous multithérapie en fin de grossesse, la césarienne programmée est recommandée si les conditions obstétricales sont favorables ;
- en cas de traitement préventif par l'AZT en monothérapie, la césarienne programmée est recommandée.

L'allaitement au sein est formellement contre-indiqué, quel que soit le traitement de la mère, car il augmente le risque de TME d'au moins 15 %.

Femme traitée désirant débuter une grossesse

Il s'agit d'une situation de plus en plus fréquente. Un désir de grossesse ultérieure doit être pris en compte lors de la prescription du traitement antirétroviral, particulièrement celle du traitement initial. Les molécules connues pour leur embryo-fœtotoxicité doivent être évitées dès lors qu'une grossesse est envisageable, et le traitement éventuellement différé si elle est envisagée dans un avenir proche.

Deux situations sont à considérer, en fonction de la réponse au traitement en cours :

– *en cas de traitement efficace* : si les résultats immunovirologiques sont satisfaisants et stables ($CD4 > 350/mm^3$ et charge virale plasmatique indétectable < 400 copies/ml), le traitement est maintenu. Dans la mesure du possible, il comportera de l'AZT, alors que la ddC, l'éfavirenz et l'association d4T et ddI seront modifiés.

Dans cette situation, l'option d'interrompre transitoirement le traitement avant la conception et pendant le premier trimestre de grossesse peut être discutée chez une patiente sans antécédent d'immunodépression sévère ; cependant, cette stratégie comporte un risque en terme d'adhésion ultérieure au traitement. En cas d'arrêt, tous les antirétroviraux doivent être interrompus en même temps, afin de limiter le risque d'émergence de résistance, sauf les INN qui doivent être interrompus cinq à sept jours avant en raison de leur demi-vie prolongée.

– *En cas de traitement inefficace* : il s'agit d'un échec thérapeutique, dont la prise en charge se fera selon les recommandations définies pour l'adulte en dehors de la grossesse, se basant en particulier sur les résultats des tests génotypiques de résistance pour le choix des molécules. Le changement de traitement sera effectué avant la conception, de façon à en évaluer la tolérance et l'efficacité. La femme doit être informée que cette situation d'échec de traitement n'est pas optimale pour la concrétisation d'un projet de grossesse.

Interruptions volontaire et médicale de grossesse

L'accès à l'interruption de grossesse doit être assuré aux femmes VIH, hors de toute contrainte, dans le cadre de la loi française, laquelle a été récemment modifiée. Les femmes doivent être informées de ces dispositions légales qui distinguent les interruptions volontaires de grossesse (IVG) jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée incluses, des interruptions pour motif médical (IMG) au-delà de 14 semaines. La décision d'IMG prend en compte les risques encourus par l'enfant et ceux encourus par la mère, particulièrement en cas de maladie VIH avancée compliquée d'une affection évolutive mettant en jeu son pronostic vital. Ces risques doivent être évalués selon l'état clinique, immunitaire et virologique, les pathologies associées, en tenant compte de l'âge gestationnel. Ainsi, l'examen du dossier doit se faire en concertation entre l'équipe du centre

pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et le médecin qui suit la femme pour son infection à VIH.

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS POUR LE SUIVI PENDANT LA GROSSESSE ET LE POST-PARTUM

La prise en charge doit être pluridisciplinaire et doit impliquer toute l'équipe médicale incluant infectiologue, obstétricien et pédiatre, pour réaliser non seulement le suivi immuno-virologique et obstétrical, mais aussi le suivi psychologique et social, souvent nécessaire du fait de situations difficiles voire précaires.

Suivi obstétrical

Il s'agit d'une grossesse à risque médical, nécessitant au moins un suivi mensuel à partir du deuxième trimestre, voire plus fréquent en fin de grossesse.

Les points à souligner sont :

- l'importance de la recherche et de la prévention de facteurs de risque d'accouchement prématuré. En cas de risque élevé ou de menace d'accouchement prématuré, la prévention par les antirétroviraux doit être débutée plus précocément, voire être renforcée, pour être virologiquement optimale ;
- la détection et le traitement des IST associées participent à la prévention de l'accouchement prématuré et à celle de la transmission mère-enfant du VIH ;
- les indications éventuelles d'amniocentèse ou celles d'autres gestes invasifs (amnioscopie, cerclage du col) doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel et discutées avec la femme. Leur réalisation doit être précédée par une prophylaxie antirétrovirale qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débiter le traitement préventif de TME plus tôt que prévu ;
- l'échographie morphologique fœtale est réalisée au rythme de la surveillance usuelle. Elle est particulièrement importante en cas d'exposition à la ddC ou à l'éfavirenz au deuxième trimestre, où elle doit alors être réalisée par un échographiste expert dans la détection des malformations fœtales. La notion d'une telle exposition peut être un des éléments à prendre en compte dans la décision difficile d'une interruption médicale de grossesse ;
- au moment de l'accouchement, la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que le pH ou la pose d'électrodes au scalp, sont contre-indiqués ;
- en cas de rupture prématurée des membranes, la décision d'extraction ou d'expectative doit tenir compte de l'âge gestationnel. Au-delà de 34 semaines

d'aménorrhée, il faut procéder à l'accouchement, par voie basse ou le plus souvent par césarienne, selon la charge virale et les conditions obstétricales. À des termes plus précoces, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques, et l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

Suivi de l'infection VIH

Le suivi clinique (tous les mois) immunologique et virologique de l'infection par le VIH au cours de la grossesse est réalisé tous les deux mois, puis tous les mois à partir du troisième trimestre. Il est qualitativement identique à celui des adultes en dehors de la grossesse, mais il est plus fréquent. Il inclut d'une part l'évaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral (lymphocytes T CD4 et charge virale), qui sera contrôlée au huitième mois pour décider du mode d'accouchement, d'autre part, l'évaluation de la tolérance aux antirétroviraux : ASAT, ALAT, bicarbonates, lipase, lactates chaque mois sous traitement antirétroviral, glycémie à jeun et postprandiale au troisième trimestre particulièrement en cas de traitement incluant un IP. Les résultats des dosages de triglycérides et cholestérol, augmentés au cours de la grossesse, sont d'interprétation difficile, mais ils permettent le dépistage de taux très élevés associés à un risque de pancréatite.

Le diagnostic de contamination de l'enfant est détaillé dans le chapitre 18.

L'évaluation de la situation sociale et sa prise en charge sont recommandées : la fréquence du suivi dépendra du bilan initial systématiquement pratiqué lors du diagnostic de grossesse dans un contexte VIH.

L'adhésion au traitement, particulièrement importante pour l'efficacité du traitement maternel et celui de la prévention de la TME, doit être évaluée par l'équipe soignante. En cas de difficultés, un soutien psychologique doit être mis en place avec recours à des consultations spécifiques, voire à l'hospitalisation.

INDICATIONS DES TESTS GENOTYPIQUES DE RESISTANCE

Ces tests doivent être prescrits :

- en cours ou en fin de grossesse, si la charge virale reste détectable sous traitement et qu'il existe une décision éventuelle de changement de traitement ;
- avant l'initiation d'un traitement chez des femmes ayant reçu antérieurement une ou plusieurs lignes de traitements.

Par contre, ces tests ne sont pas utiles pour les femmes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, ni en cas d'interruption d'un traitement efficace en début de grossesse (ARN-VIH < 400 copies/ml). De même, il n'apparaît pas justifié de pratiquer ces tests après l'accouchement en cas d'arrêt de traitement.

Enfin, dans les cas de poursuite du traitement après l'accouchement, les recommandations d'utilisation de ces tests sont identiques à celles énoncées pour le suivi thérapeutique de l'adulte.

<p>Points forts et recommandations</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Actuellement, 60 % des femmes ont déjà été traitées ou sont sous traitement antirétroviral au moment de leur grossesse. • La proposition systématique du dépistage de l'infection par le VIH aux femmes enceintes permet chaque année de découvrir de nouvelles séropositivités. • Le pourcentage d'enfants infectés nés de mères VIH+ s'est beaucoup réduit. Il est actuellement en France de l'ordre de 1 à 2 %. • L'évaluation de la toxicité des antiviraux (atteinte mitochondriale) chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse reste difficile. Elle est estimée à moins de 1 %. • La prescription d'une multithérapie chez une femme enceinte doit tenir compte de l'analyse du bénéfice-risque du traitement antirétroviral. <p><i>Il est recommandé :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – de renforcer la politique de proposition systématique et non obligatoire du test VIH au cours du bilan prénatal. Ceci permet de proposer systématiquement un traitement préventif de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ; – d'informer les femmes du bénéfice du traitement et du risque de toxicité pour l'enfant des antirétroviraux administrés pendant la grossesse ; – de considérer la grossesse chez une femme infectée par le VIH comme une grossesse à risque au plan médical devant être prise en charge par des équipes multidisciplinaires spécialisées ; – de poursuivre ou de débiter une multithérapie chez les femmes ayant une indication de traitement pour elles-mêmes, ou lorsqu'elles sont vues tardivement en fin de grossesse ; – d'éviter l'association de d4T + ddl en raison du risque accru d'acidose lactique ; – de réaliser, en cas de prise en charge très tardive au moment du travail, un test VIH rapide et s'il est positif une perfusion d'AZT durant l'accouchement ; – de ne pas réaliser de césarienne programmée de façon systématique, mais uniquement dans des situations bien individualisées ; – de prendre en compte le désir de grossesse ultérieure lors de la prescription du traitement antirétroviral, en particulier lors du traitement initial ; – de notifier tout traitement antirétroviral prescrit durant la grossesse à la pharmacie hospitalière. 	

BIBLIOGRAPHIE

1. COUTURIER E., SIX C., DE BENOIT A.C. et al. Prévalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes de la région parisienne. Une enquête anonyme non corellée. BEH 1998 : 18.
2. Dépistage de l'infection par le VIH au cours de la grossesse et prévention périnatale de la contamination de l'enfant. Avis et recommandations du Conseil national du SIDA ; séance plénière du 14 mars 2002.
3. CONNOR S.E., SPERLING R., GELBER R. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1173-1180.
4. MAYAUX M.J., DUSSAIX E., IZOPET J. et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 : the French Perinatal Cohort Study. J Infect Dis 1997 ; 175 : 172-175.
5. SPERLING R.S., SHAPIRO D.E., COOMBS R.W. et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. NEngl J Med 1996 ; 336 : 1621-1629.
6. SHAPIRO D.E., SPERLING R.S., MANDELBROT L. et al. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Protocol 076 Study Group. Obstet Gynecol 1999 ; 94 : 897-908.
7. MANDELBROT L., BURGARD M., TEGLAS J.P. et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. AIDS 1999 ; 13 : 2143-2149.
8. MANDELBROT L., LANDREAU-MASCARO A., REKACEWICZ C. et al. Lamivudine-zidovudine combination for the prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001 ; 285 : 2083-2093.
9. DORENBAUM A., QJNINGHAM C.K., GELBER R.D. et al. Addition of two-dose intrapartum/newborn nevirapine to standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission : PACTG 316. JAMA 2002 ; sous presse.
10. COOPER E.R., CHARURAT M., BURNS D.N. et al. Trends in antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV. The Women and Infants Transmission Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr 2000 ; 4 : 45-47.
11. SHAFFER N., CHUACHOWONG R., MOCK P.A. et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand. Lancet 1999 ; 353 : 773-780.
12. LALLEMANT M., JOURDAIN G, LE CŒUR S. et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 2000 ; 343 : 982-991.
13. GUAY L.A., MUSOKE P., FLEMING T. et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child

transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 795-802.

14. MANDELBROT L., LE CHENADEC J., BERREBI A. et al. Perinatal HIV-1 transmission : interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*, 1999 ; 280 : 55-60.
15. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 977-987.
16. MARCUS K., TRUFFA M., BOXWELL D. et al. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals : cases from the FDA's Adverse Event Reporting System (AERS). CROI 2002, abstract LB14.
17. BLANCHE S., TARDIEU M., RUSTIN P. et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999 ; 354 : 1084-1089.
18. OLIVERO O.A., FERNANDEZ J.J., ANTIOCHOS B.B. et al. Transplacental genotoxicity of combined antiretroviral nucleoside analogue therapy in *Erythrocebus patas* Monkeys. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 : 323-329.
19. CULNANE M., FOWLER M.G., LEE S.S. et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999 ; 281 : 151-157.
20. MORRIS A.B., Cu-UVIN S., HARWELL J.I. et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 25 : 306-311.

Infection par le VIH chez l'enfant et l'adolescent

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France n'est pas connu avec précision mais estimé à moins de 1 000. À titre de comparaison, l'OMS estime que plus de 1 500 enfants sont contaminés chaque jour dans le monde, principalement en Afrique subsaharienne. Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, environ 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année depuis 1999, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique se fasse dans – ou en étroite collaboration avec – un centre spécialisé. S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, l'essentiel des connaissances reste toutefois extrapôlé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant.

Le médecin qui suit la mère peut, si elle le souhaite, être tenu au courant des décisions concernant son enfant.

PRISE EN CHARGE DES NOUVEAU-NES DE MERES INFECTEES PAR LE VIH

En salle de travail

À la naissance, la mise en œuvre rapide d'un bain du nouveau-né est recommandée, bien que l'intérêt de cette mesure n'ait jamais été démontré. L'utilisation d'un antiseptique virucide dilué dans le bain, tel que la chlorhexidine, peut être discutée, mais là aussi sans preuve de son intérêt. La désinfection oculaire habituellement réalisée en salle de travail a aussi un intérêt théorique. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible compte tenu de la

présence quasi constante de virus dans l'estomac et les sécrétions nasopharyngées.

Traitement antirétroviral préventif. Phase post-natale

La zidovudine (Rétrovir®) doit être systématiquement prescrite

L'essai initial de prévention par zidovudine (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase post-natale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines. Le rôle préventif de cette phase post-natale du traitement est toutefois difficile à apprécier par rapport à celui des phases pré et per-natales, surtout quand la charge virale maternelle est indétectable en peri-partum. Le traitement par zidovudine en monothérapie est débuté le plus tôt possible, dans les heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures. Chez le nouveau-né prématuré de moins de 34 semaines, il est nécessaire d'adapter les doses à 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou intraveineuse pendant les 2 premières semaines de vie, puis 2 mg/kg toutes les 8 heures jusqu'à la fin du traitement. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale ; la dose est alors de 1,5 mg/kg toutes les 6 heures. La posologie sera adaptée en fonction de la concentration plasmatique résiduelle.

Plusieurs questions peuvent être soulevées concernant l'administration de la zidovudine au nouveau-né. L'administration de la dose totale en 2 prises a été évaluée et semble donner des résultats pharmacologiques identiques à l'administration en 4 prises. Il n'existe toutefois pas de donnée d'équivalence d'efficacité de ces deux schémas posologiques. La réduction de la durée du traitement de 6 à 4 semaines a aussi été envisagée. Là encore, l'efficacité d'un traitement plus court n'a pas été validée et les 6 semaines de traitement restent la référence. Le risque potentiel de toxicité de la zidovudine doit conduire à une surveillance étroite du nouveau-né, incluant un contrôle de la NFS et des transaminases au minimum à J5 et J30. L'intérêt potentiel de la mesure des lactates – très fréquemment élevés en pratique quotidienne – est actuellement étudié dans la cohorte française. La zidovudine est arrêtée précocement en cas de toxicité supérieure à un grade II (critères PACTG). Cet arrêt prématuré doit être mis en perspective avec le risque potentiel d'infection de l'enfant, évalué principalement sur la charge virale maternelle et les conditions d'accouchement. Au cas par cas, on envisagera un arrêt définitif du traitement ou une substitution de la zidovudine par une autre molécule.

Situations particulières

Lorsque la mère n'a pas reçu de traitement préventif, que le traitement a été mal pris ou qu'il n'a pas permis de rendre la charge virale inférieure à 1 000 copies/ml en pre-partum, le renforcement du traitement post-natal doit être envisagé, bien que l'efficacité d'une telle démarche n'ait pas été validée. Une

alternative ou une association à la zidovudine s'impose aussi en cas de résistance prouvée (ou raisonnablement envisagée) à la zidovudine du virus maternel.

Les autres molécules dont la pharmacocinétique et la tolérance ont été étudiées en période néonatale sont la lamivudine à la posologie de 2 mg/kg x 2 et la névirapine en monodose post-natale à la posologie de 2 mg/kg. D'autres molécules ont des présentations galéniques adaptées mais les données pharmacocinétiques chez le nouveau-né sont beaucoup plus limitées : il s'agit de la didanosine, du nelfinavir (évaluation en cours dans le PACTG 353), et de la stavudine (évaluation en cours dans le PACTG 332). Une bithérapie associant zidovudine + lamivudine est l'association la plus souvent proposée en cas de risque élevé de transmission, éventuellement associée à une monodose de névirapine. L'utilisation des autres molécules doit être prudente et menée en centre spécialisé, si possible dans le cadre d'un protocole de recherche ou d'un programme spécifique de surveillance et d'évaluation de la toxicité. Les dosages d'antirétroviraux sont ici indispensables à l'adaptation du traitement.

L'association de deux analogues nucléosidiques est un choix classique dont l'effet additif, voire synergique, pour l'inhibition de la réplication virale se justifie. Toutefois, les craintes d'une toxicité accrue – bien que non formellement démontrée dans le domaine de la prophylaxie materno-fœtale – pourrait justifier à court terme d'autres types d'association. Dans tous les cas, la mère doit être informée des incertitudes concernant la toxicité potentielle des antirétroviraux chez le nourrisson et des raisons du choix proposé par l'équipe médicale.

Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

Actuellement, plus de 95 % des enfants nés de mères séropositives ne sont pas infectés. Les conséquences à long terme de l'exposition aux antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues avec précision mais la possibilité d'une dysfonction mitochondriale à expression neurologique est désormais bien démontrée dans la cohorte française. Son incidence à 18 mois est de l'ordre de 0,3 % pour les formes les plus sévères mais pourrait être plus élevée si l'on rapproche des observations cliniquement très similaires où la dysfonction mitochondriale n'est pas totalement établie, mais très fortement suspectée sur un ensemble d'arguments cliniques, neuroradiologiques, biochimiques et histologiques. Enfin, les données récentes issues de la cohorte française suggèrent un risque plus élevé de convulsions fébriles de 3 à 18 mois, chez les enfants exposés aux antirétroviraux. Les enfants exposés in utero aux antirétroviraux doivent donc être suivis attentivement au moins jusqu'à 18 mois, en s'assurant notamment de l'absence de symptôme neurologique. En l'absence de symptômes cliniques, aucun autre examen que ceux requis par la procédure diagnostique vis-à-vis du VIH (*voir plus haut*) ou pour un protocole particulier n'est nécessaire. À l'inverse, la survenue de symptômes inexplicables – quels qu'ils soient – justifie une démarche diagnostique active. Tout effet indésirable grave ou

inattendu doit être signalé aux Centres de Pharmacovigilance avec lesquels travaille étroitement la cohorte française. Le Ministère de la Santé a mis en place un registre de femmes ayant reçu un traitement antirétroviral pendant la grossesse (circulaire DH/DGS n° 42 du 27 octobre 1995) coordonné par la Direction des Hôpitaux. La trace de délivrance des antirétroviraux doit être conservée dans les pharmacies hospitalières pour permettre d'examiner un éventuel effet retardé. Il est donc nécessaire que tout traitement antirétroviral chez une femme enceinte soit signalé à la pharmacie hospitalière, qu'il s'agisse d'une première prescription ou bien de la survenue d'une grossesse chez une femme antérieurement traitée.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION CHEZ LE NOUVEAU-NE ET L'ENFANT

Le diagnostic de l'infection à VIH chez un enfant né de mère séropositive se fait différemment selon l'âge auquel sont effectués les prélèvements sanguins.

Diagnostic de l'infection à VIH-1 chez le nouveau-né

Le diagnostic utilise les techniques de détection du virus lui-même, puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR-ADN à partir des cellules sanguines pour la recherche de génome viral intégré, ou par détection de l'ARN-VIH plasmatique avec les techniques habituellement utilisées pour le suivi de patients séropositifs.

La recherche de virus par culture reste intéressante en cas de virus variants non reconnus par les techniques moléculaires. Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine ; pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O).

En l'absence de traitement de l'enfant, les sensibilités des deux techniques de PCR-ADN et ARN-VIH plasmatiques sont équivalentes. Pour affirmer le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs quels que soient la technique utilisée et le moment du prélèvement. Inversement, pour éliminer une infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois.

En cas de traitement préventif de la transmission virale, le diagnostic est peu fiable tant que l'enfant est sous traitement antirétroviral. Il faut donc deux prélèvements négatifs hors période de traitement pour affirmer qu'un enfant n'est pas infecté. Les prélèvements précoces, à la naissance et durant les premières semaines de vie, peuvent être informatifs en cas de résultats positifs ; ils

permettent notamment d'affirmer une infection in utero en cas de positivité dès la naissance.

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

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

En cas d'infection à VIH-2

Seules les techniques de PCR-ADN utilisant des amorces spécifiques de VIH-2 sont à utiliser, car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant. Les mêmes règles de prescription que celles décrites pour le VIH-1 sont réalisées, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour éliminer une infection et celle de deux prélèvements positifs pour affirmer un diagnostic d'infection.

Diagnostic de l'infection à VIH au-delà de l'âge de 18 mois

Les techniques sérologiques permettent de détecter la réponse anticorps de l'enfant, elles peuvent être utilisées selon le même algorithme que celui utilisé pour le diagnostic de l'infection de l'adulte. La prescription d'un test diagnostic de PCR-ADN n'est pas nécessaire.

INFECTION A VIH/SIDA CHEZ L'ENFANT

Évolution de la mortalité et de la morbidité depuis « l'ère des multithérapies »

Il est établi depuis longtemps que la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : en l'absence de traitement, environ 20 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère, souvent avec encéphalopathie, les autres enfants ayant un potentiel évolutif peu différent de celui de l'adulte, avec un risque cumulatif de SIDA de l'ordre de 4 à 5 % par an. Les données concernant le profil évolutif des enfants infectés malgré l'utilisation de la prophylaxie antirétrovirale durant la grossesse sont discordantes. Un profil évolutif plus sévère est signalé dans certaines cohortes mais non retrouvé dans la cohorte française. Si le risque existe, il est de toute façon contre-balançé par la possibilité d'utiliser tôt une multithérapie. Il est probable que les multithérapies permettent de diminuer voire d'éviter la forme précoce et sévère du nourrisson, mais aucune évaluation précise n'est actuellement disponible. Le faible nombre d'enfants concernés limite l'analyse statistique des données existantes.

Marqueurs biologiques prédictifs d'évolution chez l'enfant et difficultés d'interprétation

Comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes T CD4 circulants et de la charge virale (Tableau 18-I). Chez l'enfant, le taux de lymphocytes T CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, à cause des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge (hyperlymphocytose progressivement

décroissante de 0 à 6 ans). Les seuils de déficit immunitaire exprimés en pourcentage sont ainsi les mêmes quel que soit l'âge de l'enfant, alors qu'ils varient de façon importante lorsqu'ils sont exprimés en nombre absolu (Tableau 18-II). Chez l'enfant de plus de 2-3 ans, la morbidité infectieuse opportuniste est directement dépendante, comme chez l'adulte, du degré de lymphopénie CD4. La relation est moins nette chez le nourrisson, surtout avant 1 an, car des infections opportunistes peuvent être observées malgré un pourcentage de lymphocytes T CD4 supérieur à 15 %.

Tableau 18-I Mortalité à 5 ans des enfants infectés par le VIH en l'absence de traitement en fonction des CD4 et de la charge virale (adapté de Mofenson et al. et Palumbo et al.)

Charge virale (copies/ml) et CD4 (%)	Mortalité 5 ans après la mesure
CV < 50 000 et CD4 > 25%	< 10 %
CV < 100 000 et CD4 > 15%	10-20 %
CV > 100 000 et CD4 > 15%	30-40 %
CV > 100 000 et CD4 < 15%	70-80 %

Si la charge virale est un marqueur prédictif de l'évolution de la maladie, indépendant et complémentaire du taux de lymphocytes T CD4, l'analyse statistique de sa valeur prédictive à moyen ou long terme sur la morbidité et la mortalité n'atteint pas la précision et la cohérence des études menées chez l'adulte. Des quelques études disponibles et menées avant l'utilisation des multithérapies, il apparaît que les valeurs de charge virale sont plus élevées que chez l'adulte, en particulier chez le nourrisson et le petit enfant, contrastant pourtant avec une morbidité et une mortalité proches. Ces études ne tiennent pas toujours compte de l'âge de l'enfant au moment du test ni surtout de l'évolutivité dans le temps de ces marqueurs biologiques, entre le moment de la mesure et la survenue de l'événement clinique. On sait pourtant que celle-ci est très variable, certains enfants pouvant rester asymptomatiques plusieurs années sans traitement avec une charge virale relativement élevée mais des CD4 très stables, alors que d'autres enfants ont une décroissance des CD4 sans pour autant avoir de valeur très élevée de charge virale. Si la valeur prédictive de ces deux paramètres n'est nullement remise en cause, leur interprétation individuelle doit être basée sur plusieurs tests et sur un profil évolutif plutôt que sur une valeur isolée. La recherche de nouveaux marqueurs prédictifs en pédiatrie doit être poursuivie.

Tableau 18-II Classifications pédiatriques CDC 1994

A: Classification clinique (résumée)
Catégorie N: <i>Asymptomatique.</i>

Catégorie A: *Symptômes mineurs*: lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B: *Symptômes modérés* (liste non limitative): infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C: *Symptômes sévères*: infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) (voir B).

B: Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes TCD4 en fonction de l'âge (exprimé en nombre absolu et en pourcentage)

			< 12 mois(1)	1-5 ans	6-12 ans	
I	Pas de déficit	%	25 %	25 %	25 %	
	immunitaire	NA(2)	1 500	1 000	500	
II	Déficit	%	15-24 %	15-24 %	15-24 %	
	modéré	NA(2)	750-1 499	500-999	200-499	
III	Déficit	%	< 15 %	< 15 %	< 15 %	
	sévère	NA(2)	< 750	< 500	< 200	

(1) Les normes sont probablement plus hautes pour l'enfant âgé de 0 à 6 mois. Le nombre normal de lymphocytes TCD4 à la naissance est de l'ordre de 3000/mm³.

(2) NA = nombre absolu, exprimé par mm³.

Source : *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4 : 1-38.*

Cas particulier du nourrisson

La proximité de la contamination et le pic de réplication virale évoquent la primo-infection de l'adulte. Une immaturité du système immunitaire et une plus grande quantité de cellules cibles circulantes pour le VIH sont évoquées pour expliquer le niveau élevé de réplication virale pendant les premiers mois de vie. La réplication virale après l'infection du nouveau-né atteint ainsi en quelques semaines des valeurs parfois très élevées (> 10 millions de copies d'ARN-VIH/ml) avec une décroissance nettement plus lente que chez l'adulte en primo-infection. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées pendant les premières semaines et mois de vie mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile. Une charge virale supérieure à 1 million de copies/ml et un déclin des CD4 à moins de 25 % dès les premières semaines sont toutefois considérés empiriquement comme pouvant être associés à une évolution défavorable. Toutefois, seuls les résultats virologiques à la naissance (isolement du virus et quantification possible avant J7) sont réellement prédictifs d'une telle évolution. La présence de signes cliniques chez l'enfant dès la naissance (hépatosplénomégalie, adénopathies), un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 30 % et une co-infection à CMV ont été associés à une évolution rapidement défavorable.

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Généralités

Malgré les difficultés à faire accepter à un enfant une multithérapie antirétrovirale sur une longue période de temps et les divergences entre les différentes recommandations sur leur usage en pédiatrie, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure. Celle-ci a pu être mesurée dans différents registres ou cohortes américaines et européennes, qui montrent que la mortalité des enfants infectés est devenue quasi nulle depuis 2 à 3 ans, au moins dans les pays industrialisés. La majorité des études observationnelles ou contrôlées réalisées chez l'enfant constate toutefois une proportion importante d'enfants ayant une suppression insuffisante de la réplication virale plasmatique, jusqu'ici en proportion plus importante que chez l'adulte. Les difficultés d'adhésion à ces associations complexes et parfois mal tolérées sont à l'évidence à l'origine de la plupart de ces résultats virologiques insuffisants. Une utilisation à des doses suboptimales et/ou un profil de réplication virale différent chez l'enfant peuvent aussi être à l'origine d'une partie de ces échecs virologiques. Le risque majeur de cette réplication résiduelle est, comme chez l'adulte, l'émergence de mutations de résistance virale, dont l'incidence en pédiatrie n'a pas encore été bien appréciée à large échelle. La gestion prudente du « capital thérapeutique » de l'enfant est encore plus cruciale que chez l'adulte et tout doit être fait pour limiter

au maximum l'apparition de ces résistances tant que les molécules susceptibles de les contourner ne seront pas disponibles. L'appréciation globale de la thérapeutique antirétrovirale chez l'enfant ne doit toutefois pas être trop pessimiste. Malgré ces difficultés, l'impact sur les paramètres immunologiques reste extrêmement fort, responsable de la baisse massive de la morbidité et de la mortalité pédiatriques déjà mentionnées. De plus, les résultats publiés reflètent souvent une expérience déjà ancienne qui ne correspond sans doute pas à celle actuellement constatée dans les centres spécialisés. Des données non publiées suggèrent en effet une amélioration très substantielle des résultats virologiques pour ces deux dernières années, notamment pour les enfants dont la première multithérapie a été initiée récemment. La meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant, de leurs effets secondaires, la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement – bref une meilleure prescription – rendent compte de ces progrès.

Résumé des principales études de multithérapie

Outre les études pharmacocinétiques, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des analyses observationnelles non comparatives résumant l'expérience d'un centre, d'un réseau ou celle acquise autour d'une molécule ou d'une association. Pour des raisons évidentes, les études contrôlées comparatives à large échelle sont rares, longues à mener, et leur résultat parfois obsolète au moment de leur publication. La plupart des questions – et des incertitudes – sur les stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant restent ainsi légitimement extrapolées de l'expérience de l'infection chez l'adulte, qui en est donc indissociable.

Les multithérapies composées de deux analogues nucléosidiques (IN) et d'un inhibiteur de protéase (IP) ou d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INN) peuvent inhiber durablement la réplication virale chez l'enfant et sont associées à une reconstitution immunitaire quasi constante. Bien qu'aucune méta-analyse formelle de ces études n'ait été réalisée, les points suivants peuvent être dégagés :

- le pourcentage d'enfants ayant une charge virale indétectable est – à quelques exceptions près – généralement inférieur à ce qui est observé chez l'adulte, de l'ordre de 50 % pour un seuil de 200 copies/ml et 30 % pour un seuil de 50 copies d'ARN-VIH. Les raisons de cette action antivirale insuffisante ne sont pas connues avec certitude. Outre un éventuel profil de réplication virale différent et des problèmes de pharmacocinétique (*voir plus bas*), les difficultés d'adhésion sont sans doute au premier plan ;

- les résultats sont nettement meilleurs chez les enfants non prétraités au préalable ;

- l'association de quatre molécules (incluant 2 IN, 1 IP et 1 INN) ou de trois molécules issues de chacune des trois classes (1 IN + 1 IP + 1 INN) est

associée à des résultats virologiques meilleurs que les trithérapies conventionnelles (2 IN + 1 IP ou 2 IN + 1 INN). Ils sont toutefois équivalents à ceux obtenus dans des études plus récentes de trithérapie incluant 2 IN et le lopinavir/ au moins pour les enfants naïfs d'IP ;

– la reconstitution immunitaire est la conséquence d'une redistribution de cellules mémoires et d'une production de cellules naïves. Elle est meilleure en cas de contrôle optimal de la réplication virale mais peut être aussi observée en échec ou semi-échec virologique. L'amplitude de la réponse immunologique est supposée meilleure que chez l'adulte grâce à une fonction thymique mieux préservée, mais aucune comparaison précise n'a été réalisée dans des études avec les mêmes outils ;

– la tolérance des différentes molécules chez l'enfant est proche de ce qui est décrit chez l'adulte, qu'il s'agisse des complications d'hypersensibilité (abacavir, névirapine, éfavirenz), gastro-intestinales (IP, didanosine), lithiasiques (indinavir), ou neurologiques (éfavirenz). L'insuffisance hépato-cellulaire (névirapine) n'a pas été décrite chez l'enfant. Les neuropathies périphériques (stavudine, zalcitabine) sont exceptionnelles. La toxicité mitochondriale sévère avec acidose lactique a été observée chez l'enfant. Une attention particulière est portée au syndrome lipodystrophique chez l'enfant. Les différentes composantes du syndrome (lipoatrophie et/ou lipohypertrophie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, insulino-résistance) peuvent être observées chez l'enfant. Leur incidence respective ainsi que d'éventuelles spécificités pédiatriques sont en cours d'évaluation. L'impact à long terme sur le système cardiovasculaire reste lui aussi à déterminer.

Ainsi, il n'y a actuellement pour l'enfant aucune réponse argumentée aux questions suivantes :

– Quand commencer une multithérapie antirétrovirale, quel seuil de CD4 faut-il respecter pour ne pas compromettre la qualité et la durabilité de la reconstitution immunitaire ?

– Quel est le meilleur choix d'antirétroviraux ? Faut-il débiter avec ou sans IP ? Y-a-t'il une place pour une quadrithérapie ou une trithérapie incluant les trois classes d'antiviraux en cas de charge virale initiale élevée ? Faut-il leur préférer les trithérapies avec IP renforcé par le ritonavir ? Celles-ci sont-elles moins bien tolérées que les IP classiques ? Les trithérapies avec IP ou avec INN sont-elles équivalentes à tous les niveaux de charge virale ? Quelle est la place des trithérapies nucléosidiques ?

Surtout, il n'y a aucune donnée pour argumenter le choix d'un traitement précoce ou différé. Une seule étude récente suggère que la reconstitution immunitaire (au moins quantitative) et l'obtention d'une charge virale indétectable ne sont pas différentes selon le degré de déficit immunitaire initial. Cette étude limitée (et dont les résultats virologiques globaux sont assez médiocres avec seulement un tiers des enfants ayant une charge virale indétectable) mérite confirmation. S'il paraît difficile de proposer à tous les enfants infectés un

traitement antirétroviral sous sa forme actuelle, il convient de mieux déterminer aux différents âges :

- quelles sont les situations sans aucun risque de morbidité sérieuse à moyen terme permettant l'abstention thérapeutique ;
- quel seuil de déficit immunitaire compromettrait la qualité de la reconstitution immunitaire ultérieure.

Les recommandations qui suivent restent donc très empiriques et susceptibles d'évolutions futures. Elles sont proches de celles proposées récemment par le réseau PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS) auquel le groupe de pédiatres français est associé. Il faut noter que ces recommandations s'éloignent parfois significativement de celles faites par un groupe d'experts américains, globalement plus enclin à proposer à tout enfant infecté un traitement antirétroviral.

RECOMMANDATIONS DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ L'ENFANT

Nourrisson de moins de 12 mois

De façon formelle, le bénéfice potentiel d'une multithérapie précoce et systématique n'a pas été démontré chez l'enfant ne présentant pas une forme précoce et sévère d'infection par le VIH. En terme de rapport bénéfice/risque, à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales compte tenu du manque d'informations sur la pharmacocinétique et la tolérance à court ou long terme des molécules antirétrovirales, notamment des IP. La plupart des nourrissons infectés aujourd'hui naissent de mère vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie (*voir Chapitre 17*). Si ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision ou non de traiter, elles en compliquent singulièrement la mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée, sous peine d'échec assuré. L'extrême difficulté de trouver pour la mère et l'enfant une structure d'accueil adaptée doit être soulignée.

Deux situations peuvent être distinguées :

- *nouveau-né et nourrisson à haut risque de forme précoce et sévère*. Cette forme est suspectée quand le virus peut être isolé par culture ou PCR-ADN avec quantification de l'ARN plasmatique dès la naissance et/ou quand la proportion de lymphocytes T CD4 est inférieure à 30 % avant le 7^e jour de vie et/ou quand il existe des symptômes cliniques à la naissance tels qu'une hépatosplénomégalie ou une polyadénopathie ou enfin quand il existe une co-infection périnatale à CMV. Un consensus existe alors pour un traitement d'emblée par tri- ou quadrithérapie incluant un IP. Si la mère a reçu des antirétroviraux, un génotype de résistance est réalisé sur le premier isolat viral de l'enfant. Le traitement est

adapté dès l'obtention de son résultat. La prophylaxie par le TMP-SMX (30 mg/kg/j de SMX) est débutée à un mois et poursuivie au moins jusqu'au 12^e mois, selon l'évolution du taux de CD4. Une telle situation, compte tenu du risque à court terme, justifie si besoin une « médicalisation » lourde de l'enfant. La mise en place d'une sonde gastrique pour l'administration optimale du traitement et/ou l'assistance de l'entourage par un système de type « hospitalisation à domicile » peut même se justifier ;

– nouveau-né et nourrisson asymptomatiques sans facteurs de risque néonataux reconnus de forme précoce et sévère.

Option 1

Le traitement précoce par multithérapie n'est pas recommandé de façon systématique compte tenu des incertitudes sur la toxicité et le bénéfice à long terme d'un tel traitement. Cependant, un traitement différé nécessite un suivi actif et rapproché du nourrisson (au moins mensuel), évaluant régulièrement sa situation clinique, virologique et surtout immunologique car on peut observer durant les premiers mois de vie une chute rapide des lymphocytes TCD4. Un événement de la classe B ou C et/ou un niveau de CD4 inférieur à 25 % et/ou une charge virale supérieure à 1 000 000 copies/ml et/ ou une cinétique d'augmentation rapide de la charge virale imposent alors l'initiation d'une multithérapie antirétrovirale. La prophylaxie par le TMP-SMX est systématique à partir d'un mois jusqu'à ce que le profil évolutif de la maladie soit précisé.

Option 2

Compte tenu des difficultés de prédiction d'une forme précoce et sévère et des conséquences éventuelles de celle-ci sur le système nerveux central, certains experts recommandent un traitement antirétroviral précoce systématique dès la confirmation du diagnostic d'infection. Les mêmes recommandations sur les choix thérapeutiques, la nécessité du génotype de résistance, la prophylaxie par le TMP-SMX et l'aide parentale au traitement doivent être mises en œuvre.

Enfant de plus de 12 mois non traité

La situation de l'enfant de plus de 12 mois s'apparente plus à celle de l'adulte surtout après l'âge de 3-5 ans, en particulier en ce qui concerne l'interprétation des niveaux de charge virale. Il est important de rappeler que les recommandations concernant les seuils de CD4 et de charge virale pour l'initiation d'un traitement antirétroviral sont très empiriques et ne reposent chez l'enfant sur aucune étude objective analysant l'intérêt et les limites d'un traitement précoce ou plus tardivement débuté. Les recommandations thérapeutiques sont résumées en trois propositions dans le tableau 18-III.

Enfants déjà traités par bithérapie nucléosidique

Si la charge virale est relativement basse (< 10 000 copies d'ARN/ml de plasma) ou indétectable sous bithérapie, le traitement peut être maintenu mais il faut rappeler là encore le risque théorique d'accumulation de mutations de résistance aux IN. Les indications du passage à la trithérapie sont les mêmes que pour les enfants non préalablement traités. Cette prescription impose la réalisation d'un test génotypique de résistance pour choisir une association optimale.

Choix des molécules

Les principes généraux sont comparables à ceux de l'adulte, basés sur une multithérapie antirétrovirale comportant au moins trois molécules, avec pour objectif l'obtention d'une charge virale indétectable au seuil de 50 copies/ml. Le choix peut être cependant limité par l'inadéquation de certaines formes galéniques et/ou le manque de données de pharmacocinétiques pédiatriques et/ou de tolérance.

Tableau 18-III Quand débiter le traitement ?

<p style="text-align: center;">TRAITEMENT RECOMMANDÉ</p> <p>Enfant symptomatique au stade B ou C et/ou CD4 < 15 % ⁽¹⁾</p>
<p style="text-align: center;">ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE</p> <p>Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 > 20 % et charge virale < 100 000 copies/ml La situation clinique et biologique est réévaluée environ tous les trois à quatre mois</p>
<p style="text-align: center;">TRAITEMENT À DISCUTER</p> <p>Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 compris entre 15 et 20 % ou charge virale > 100 000 copies/ml Dans cette situation, une surveillance rapprochée peut permettre de retarder la mise sous traitement</p>

(1) L'hyperlymphocytose physiologique progressivement décroissante de 0 à 6 ans fait préférer l'emploi des pourcentages de CD4 plutôt que des valeurs absolues. Comparativement à l'adulte, 15 % de CD4 équivaut à environ 300CD4/mm³ et 20 % à environ 400 CD4/mm³.

Il doit aussi tenir compte des facteurs de bonne adhésion à évaluer individuellement avec l'enfant et sa famille (*voir plus bas*). En règle générale, la première prescription repose sur l'association classique de 2 IN + 1 IP ou de 2 IN + 1 INN. Ce dernier choix sera réservé aux enfants dont la compliance est préjugée bonne (ce qui est en fait extrêmement difficile à prévoir) compte tenu du risque d'apparition rapide de résistance à cette classe de molécule. L'IP classiquement utilisé en pédiatrie en première ligne est le nelfinavir en raison de sa galénique mieux adaptée que celle des autres molécules (indinavir, saquinavir, ritonavir). La place du lopinavir/r, qui existe en suspension buvable et dont l'efficacité (jamais comparée formellement chez l'enfant) est peut-être meilleure, n'est pas définie. L'incidence du syndrome lipodystrophique induit par cette molécule devra être comparée à celle du nelfinavir. En cas de charge virale élevée à l'initiation du traitement, une quadrithérapie incluant nelfinavir + 2 IN + 1 INN ou une trithérapie incluant 2 IN + Kaletra[®] est préférable. Le choix des différentes

associations d'IN est le même que celui proposé pour l'adulte. L'expérience des trithérapies d'IN est limitée en pédiatrie.

Suivi du traitement

Le suivi de l'enfant traité s'attache à apprécier à chaque échéance l'adhérence, la tolérance et l'efficacité. Une ou plusieurs visites précoces dans le premier mois sont indispensables, notamment pour s'assurer de la faisabilité du traitement et détecter le plus tôt possible les éventuelles difficultés. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois. Les examens biologiques incluent la mesure de la charge virale, les CD4, l'hématologie et la biochimie usuelle, ainsi que la mesure des triglycérides et du cholestérol à jeun.

Il existe deux situations très différentes, la période néonatale et l'enfant plus grand. La période néonatale est caractérisée par une immaturité des processus d'élimination avec un risque de surdosage. C'est le cas de la zidovudine qui est glucuroconjuguée et donc la clairance hépatique est fortement diminuée pendant les premiers jours de vie. Il est donc utile de s'assurer de l'absence de surdosage en particulier chez le prématuré, où le dosage est systématique.

Chez l'enfant, une partie des échecs au traitement pourrait être expliquée par les spécificités pharmacologiques du devenir des antirétroviraux chez l'enfant. La plupart des travaux publiés consacrés à l'étude des propriétés pharmacologiques des antirétroviraux chez l'enfant ont retrouvé des différences pharmacocinétiques très importantes par rapport à ce qui était connu chez l'adulte avec, en particulier, une exposition aux médicaments plus faible chez l'enfant. Ainsi, il a été montré que la biodisponibilité de la didanosine et de la lamuvidine était plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Les concentrations plasmatiques maximales d'abacavir, de zidovudine et de zalcitabine sont plus basses chez l'enfant que chez l'adulte pour une dose exprimée en mg/ kg identique. Pour obtenir des concentrations plasmatiques de nelfinavir comparables chez l'enfant à celles de l'adulte, il faut utiliser des posologies trois fois plus importantes. La clairance de la névirapine est plus élevée chez l'enfant que chez l'adolescent. Cependant, les données disponibles sont très parcellaires, concernant souvent un nombre limité de patients de classes d'âge différentes. Les antirétroviraux sont prescrits chez l'enfant en l'absence de données pharmacologiques telles qu'elles sont exigées pour l'adulte. Ainsi, à la variabilité déjà importante des concentrations plasmatiques habituellement retrouvée chez l'adulte, s'ajoute chez l'enfant une variabilité supplémentaire due aux processus de maturation. La mesure des concentrations plasmatiques des antirétroviraux réalisée régulièrement (par exemple tous les 3 mois) permet de dépister d'éventuels sous-dosages ou parfois des surdosages. L'intérêt de cette mesure systématique a été apprécié de façon observationnelle dans certaines cohortes européennes ou nord-américaines mais la pratique de dosages plasmatiques systématique reste encore discutée dans la pratique pédiatrique.

Échec thérapeutique

Comme le montrent quelques études observationnelles, une proportion importante d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire mais en « échec virologique », avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux. Le seuil de réplication virale définissant l'« échec virologique » chez l'enfant n'est pas établi. Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. À l'inverse, le changement trop rapide de molécules peut aboutir rapidement à l'épuisement du capital thérapeutique disponible. Aucune étude publiée jusqu'à présent ne permet de faire de recommandation précise sur la prise en charge thérapeutique de ces enfants. Avant d'envisager un changement de traitement, il est souhaitable de s'assurer de la bonne observance du traitement et d'effectuer des dosages d'antirétroviraux. En l'état actuel des données, un changement de traitement sera envisagé si la charge virale est supérieure à 20 000 copies/ml et/ou en cas de baisse des CD4 au-dessous de 15 % et/ou de progression clinique. L'éventuel changement de traitement doit être discuté au cas par cas, tenant compte des molécules disponibles et de l'adhérence prévisible au traitement.

Arrêt thérapeutique

L'arrêt du traitement est envisagé pour des enfants ou adolescents présentant un effet indésirable du traitement ou exprimant une grande lassitude vis-à-vis de celui-ci, laissant redouter à court terme une non-observance massive. Aucune donnée concernant l'arrêt du traitement chez l'enfant n'a été rapportée à ce jour. Des expériences non publiées rapportent une grande hétérogénéité de l'évolution biologique, depuis l'aggravation brutale avec réplication virale élevée et chute rapide des CD4 ou à l'inverse une relative stabilité de ces paramètres sur des périodes de plusieurs mois. Les facteurs prédictifs de l'évolution après arrêt de traitement et l'intérêt potentiel des traitements séquentiels chez l'enfant doivent être étudiés.

Difficultés pratiques, aide à l'observance

Comme chez l'adulte, l'observance en pédiatrie est un paramètre essentiel de succès du traitement. Le point majeur est certainement la préparation de l'enfant et de sa famille à l'éventualité du traitement et l'adhésion profonde de ceux-ci au projet thérapeutique. Ceci concerne aussi bien le choix des molécules (que les parents ont parfois expérimenté pour eux-mêmes et dont ils peuvent avoir une opinion dont on tiendra compte) que des modalités pratiques très concrètes de la prise des médicaments (horaire, goût, effet indésirable). La mise en route d'un traitement antirétroviral (hors du risque d'encéphalopathie du nourrisson) n'est jamais urgente et l'institution d'une relation de confiance peut amplement justifier le report de quelques mois du début de traitement. De nombreuses actions d'aide

à l'observance peuvent être mises en œuvre, adaptées au cas par cas. La discussion avec l'enfant et ses parents des différentes molécules concrètement présentées, la mise à disposition d'un support « ludo-éducatif », l'intervention d'un tiers (pharmacien, infirmière...) peuvent être utiles. La mise à disposition d'une aide téléphonique facilement accessible est indispensable.

Les difficultés peuvent parfois impliquer la nécessité d'une aide concrète à la prise des traitements (par exemple : initiation du traitement dans le cadre d'une hospitalisation éventuellement poursuivie par une hospitalisation à domicile). Dans certains cas extrêmes, la pose d'une gastrostomie peut même se révéler nécessaire. Le problème de l'observance doit constituer un axe d'action et de recherche prioritaires.

VACCINATIONS USUELLES

À l'exception du BCG, qui reste contre-indiqué, le calendrier vaccinal doit être réalisé normalement. L'incidence élevée des infections à pneumocoques a justifié aux États-Unis des recommandations de vaccination systématique avec le vaccin anti-pneumococcique conjugué. En l'absence de prise en charge de ce vaccin par la Sécurité sociale et compte tenu de son coût unitaire élevé, ces recommandations ne peuvent être appliquées en France. Après 18-24 mois, le vaccin polysaccharidique (Pneumo23[®]), dont l'efficacité clinique est suggérée mais pas strictement démontrée dans ce contexte, peut être administré.

Les données concernant le vaccin contre la fièvre jaune sont très limitées. Seule une immunodépression profonde au moment du vaccin justifie une contre-indication à ce vaccin à virus « vivant » atténué (*voir Chapitre 14*).

Les recommandations vis-à-vis du vaccin antigrippe sont les mêmes que chez les enfants non infectés par le VIH.

INFORMATION DE L'ENFANT SUR SON DIAGNOSTIC

L'information donnée à l'enfant sur sa maladie est une préoccupation centrale des soignants et des parents.

L'expérience clinique acquise auprès d'enfants atteints de maladies graves a montré que l'enfant fait mieux face à sa maladie lorsqu'il est informé au fur et à mesure de ce qui se passe dans son corps. Cependant, de nombreux parents sont réticents à révéler à l'enfant sa séropositivité, du fait du contexte particulier de cette maladie. Leur priorité est de protéger l'enfant contre des réactions anxieuses et dépressives et contre des réactions de rejet de la part de l'entourage. Révéler à un enfant son infection, c'est aussi, pour des parents infectés, risquer de révéler leur propre séropositivité, générant un surcroît

d'anxiété pour l'enfant qui redouterait, outre sa propre mort, de perdre aussi ses parents.

Soucieux de ménager le fort sentiment de culpabilité des parents et de respecter leurs arguments pour défendre la position du secret, les soignants, plus souvent que pour d'autres maladies, doivent prendre le temps de discuter avec eux des enjeux de l'information et du non-dit et de leurs conséquences possibles à long terme.

L'information partielle est un niveau intermédiaire d'information très utilisé pour commencer à parler à l'enfant de son infection. Elle présente l'avantage de réaliser un compromis entre la nécessité pour l'enfant d'avoir un minimum de repères sur ce qui se passe dans son corps et le souci en même temps de ménager les réticences des parents à donner précocement à l'enfant le nom de sa maladie. C'est aussi un moyen permettant d'amorcer le dialogue avec l'enfant et d'appréhender ses représentations et préoccupations. Contrairement aux enfants atteints par exemple d'un cancer ou d'une leucémie, il n'y a pas d'urgence à nommer la maladie. Au stade de l'information partielle, les pédiatres aident l'enfant à se repérer à partir des symptômes dont il souffre ; ils décrivent sa sensibilité aux microbes et son manque de défenses immunitaires ; ils expliquent aussi de façon très concrète la notion de prévention pour justifier la prise régulière de médicaments. Ce niveau d'information est en concordance avec le niveau de compréhension des enfants âgés de 7 à 11 ans, qui correspond au stade de la pensée concrète. Il faut attendre le stade de la pensée formelle, après 12 ans, pour que l'enfant puisse concevoir le mécanisme de la contamination, qu'il puisse envisager la coexistence de plusieurs causes responsables d'un dysfonctionnement interne. C'est donc une période propice pour fournir une information totale car à cet âge et au-delà, l'enfant a besoin d'explications plus sophistiquées ; 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, tout en partageant le projet thérapeutique. D'autre part, l'information totale est d'autant plus nécessaire que l'accession à une possible vie sexuelle suscite chez les parents le désir de responsabiliser l'enfant à l'égard du risque de transmission qu'il ferait encourir à son partenaire, si l'un comme l'autre n'étaient pas avertis de ce danger.

L'ADOLESCENT

Contextes et enjeux

Les enfants séropositifs qui deviennent adolescents puis jeunes adultes sont de plus en plus nombreux. Leur passage en service de médecine pour adulte peut représenter une réelle difficulté. Ce passage est souvent redouté par les adolescents. Il n'est pas simple pour le médecin de prendre la suite sans connaître l'histoire médicale et sociale souvent complexe de ce jeune patient et

les secrets et non-dits qui y sont attachés. La prise en charge d'un patient mineur, chez qui le diagnostic d'infection à VIH vient d'être porté, est moins complexe, à l'exception cependant des difficultés éthiques rencontrées quand le mineur ne souhaite pas que ses parents soient informés de son diagnostic et d'un traitement éventuel. Quel que soit le problème médical, la prise en charge d'adolescents ne s'improvise pas et fait souvent appel à un travail d'équipe multidisciplinaire. Les services de pédiatrie assurent classiquement la prise en charge des enfants jusqu'à 15 ans, les enfants atteints de pathologie chronique étant suivis plus longtemps. À ce jour, les structures hospitalières sont souvent mal adaptées aux jeunes de 15 à 20 ans.

Le passage en secteur adulte s'accompagne d'une perte de la continuité dans l'histoire de leur vie, beaucoup d'informations n'étant pas écrites dans le dossier médical et non connues de l'adolescent. Dans certaines situations familiales tourmentées, le pédiatre est parfois la personne qui connaît l'enfant depuis le plus longtemps et qui a connu aussi ses parents décédés.

Les contraintes du nouveau cadre, l'anonymat, être « un parmi d'autres », être confronté à une population d'adultes séropositifs physiquement marqués par la maladie ou le traitement sont autant de difficultés qui ont été rapportées.

Comment améliorer la prise en charge ?

- Connaître et respecter ce qui s'est dit de la maladie dans la famille. L'attitude actuelle des équipes pédiatriques est de conseiller aux parents (en les accompagnant si nécessaire) d'annoncer le diagnostic et de prononcer le mot de SIDA à la pré-adolescence.

Certains l'ont fait avant mais il existe souvent une réticence non pas tant sur le terme de SIDA que sur le fait de pouvoir être interrogé sur les origines de la contamination maternelle. Cette forme de surprotection va souvent jouer pendant la période de l'adolescence comme pour toute pathologie chronique et entraîner des conflits parents-adolescents qui pourront se cristalliser sur la question des médicaments ou du préservatif et qu'il sera nécessaire de prendre en compte ;

- Préparer le jeune au suivi dans un service d'adultes. Cette question doit être abordée précocement car elle est souvent source d'angoisse pour la famille. Elle témoigne pourtant d'une projection sur l'avenir tout à fait bénéfique à condition d'être réfléchie. Ce passage doit s'envisager en période médicalement stable auprès d'une équipe à qui un compte rendu détaillé de l'histoire médicale mais également sociale et psychologique doit être fourni, au mieux lors d'un staff commun. Il doit s'appuyer sur le désir exprimé de l'adolescent, sur sa maturité, et tenir compte d'événements particuliers tels que fin de scolarité, premier emploi, déménagement, etc. La limite légale de 18 ans rend les choses parfois compliquées pour certains jeunes entre 16 et 20 ans où l'aspect « maternant de la pédiatrie » semble encore nécessaire, et le recours à des services d'adolescents peut alors être utile. Le médecin qui suit la mère peut, si elle le souhaite, être tenu au courant de ces démarches.

Points forts et recommandations

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France n'est pas connu avec précision mais estimé à moins de 1 000.

Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, environ 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année depuis 1999, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances impose que le suivi thérapeutique se fasse dans ou en étroite collaboration avec un centre spécialisé.

S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, l'essentiel des connaissances reste toutefois extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant.

Les conséquences à long terme de l'exposition des antiviraux durant la période embryonnaire et/ou fœtale ne sont pas connues avec précision mais la possibilité d'une dysfonction mitochondriale à expression neurologique est désormais bien démontrée dans la cohorte française.

En cas de traitement préventif de la transmission virale, le diagnostic est peu fiable tant que l'enfant est sous traitement antirétroviral. La recherche du virus doit être effectuée à la naissance, à 1, 3 et 6 mois.

Sous traitement antirétroviral, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection à VIH chez l'enfant infecté est majeure.

Les difficultés d'adhérence à des associations complexes et parfois mal tolérées sont à l'évidence à l'origine de la plupart des résultats virologiques insuffisants. Récemment, il a été observé une amélioration très substantielle des résultats virologiques, notamment pour les enfants dont la première multithérapie a été initiée récemment. Un meilleur accompagnement de l'enfant et de la famille aux différentes phases du traitement bref une meilleure prescription rend compte de ces progrès.

Il n'y a aucune donnée pour argumenter le choix d'un traitement précoce ou différé.

La plupart des nourrissons infectés aujourd'hui naissent de mères vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie. Si ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision ou non de traiter, elles en compliquent singulièrement la mise en œuvre.

Comme chez l'adulte, l'observance en pédiatrie est un paramètre essentiel de succès du traitement. Le point majeur est certainement la préparation de l'enfant et de sa famille à l'éventualité du traitement, et l'adhésion profonde de ceux-ci au projet thérapeutique.

Il faut attendre le stade de la pensée formelle, après 12 ans, pour que l'enfant

puisse concevoir le mécanisme de la contamination, et qu'il puisse envisager la coexistence de plusieurs causes responsables d'un dysfonctionnement interne. C'est donc une période propice pour fournir une information à l'enfant.	

BIBLIOGRAPHIE

Prise en charge des nouveau-nés de mères infectées par le VIH

- BLANCHE S., TARDIEU M., RUSTIN P. et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999 ; 354 : 1084-1089.
- CONNOR E.M., SPERLING R.S., GELBER R. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1173-1180.
- LANDREAU-MASCARO A., BARRET B., MAYAUX M.J. et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002 ; 359 : 583-584.
- MANDELBROT L., BURGARD M., TEGLAS J.P. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999 ; 13 : 2143-2149.
- MIROCHNICK M., CAPPARELLI E., CONNOR J. Pharmacokinetics of zidovudine in infants : a population analysis across studies. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 66 : 16-24.
- MOODLEY D., PILLAY K., NAIDOO K. et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol* 2001 ; 41 : 732-741.

Diagnostic de l'infection chez le nouveau-né et l'enfant

- DUNN D., SIMMONDS R.J., BULTERY M. et al. Interventions to prevent vertical transmission of HIV-1 : effect on viral detection rate in early infant samples. *AIDS* 2000 ; 14 : 1421-1428.
- ROUET F., MONTCHO C., ROUZILOUX C. et al. Early Diagnosis of paediatric HIV-1 infection among African breast-fed children using a quantitative plasma HIV RNA assay. *AIDS* 2001 ; 15 : 1849-1856.

Infection à VIH/SIDA chez l'enfant – Traitement antirétroviral

- BLANCHE S., NEWELL M.L., MAYAUX M.J. et al. Morbidity and mortality in european children vertically infected by HIV-1. *J. AIDS* 1997 ; 14 : 442-450.
- CAPPARELLI E.V., SULLIVAN J.L., MOFENSON L. et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in human immunodeficiency virus-infected infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 746-751.
- Centers for Disease Control and Prevention : 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994 : 43 RR-12,1-10.
- DE MARTINO M., TOVO P.A., BALDUCCI M. et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000 ; 284 : 190-197.
- European Collaborative Study. Age related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to HIV-1 infected women. *Pediatr. J Infect Dis* 1992 ; 11 : 1018-1026.
- FAYE A., BERTONE C., TEGLAS J.P. et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for HIV infected infants. *Pediatr Inf Dis* 2002, sous presse.
- GORTMAKER S.L., HUGHES M., CERVIA J. et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1522-1528.
- JACQUET D., LEVINE M., ORTEGA-RODRIGUEZ E. et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000 ; 14 : 2123-2128.
- KOVACS A., SCHLUTER M., EASLEY K. et al. Cytomeglovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1 infected women. *N Engl J med* 1999 ; 341 : 77-84.
- LITALIEN C., FAYE A., JACQZ-AIGRAIN E. et al. Nelfinavir doses should be increased in infants less than 3 months. XIII International Conference on AIDS. Durban, July 2000. Monduzzi Editore.
- LUZURIAGA K., MCMANUS M., CATALINA M. et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection : control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol* 2000 ; 74 : 6984-6991.
- MAYAUX M.J., BURGARD M., TEGLAS J.P. et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996 ; 275 : 606-610.
- MOFENSON L., KORELITZ J, MEYER W.A. et al. The relationship between serum HIV-1 RNA level, T CD4 lymphocyte percent and long term mortality risks in HIV-1 infected children. *J Infect dis* 1997 ; 175 : 1029-1038.
- NIKOLFDJOKIC D., ESSAJEE S., RIGAUD M. et al. Immune reconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentage at baseline. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 290-298.

- PALUMBO P.E., RASKINO C., FISCUS S. et al. Disease progression in HIV-infected infants and children : predictive value of quantitative plasma HIV RNA and T CD4 lymphocyte count. JAMA 1998 ; 279 : 756-761.
- SHEARER W.T., QUINN T.C., LARUSSA P. et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1337-1342.
- TEGLAS J.P., MAYAUX M.J., BLANCHE S. Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. JAMA 2000 ; 284 : 2871-2872.
- The Italian register for HIV Infection in Children. Rapid disease progression in HIV-1 perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. AIDS 1999 ; 13 : 927-933.
- VAN ROSSUM A.M., FRAAIJ P.L., DE GROOT R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. Lancet 2002 ; 2 : 93-102.
- WATSON D.C., FARLEY J.J. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 682-689.

Médicaments	Indications	Formes galéniques	Posologie-administration	Commentaires
Épivir® (lamivudine)	3 mois	Comprimés à 150 mg Solution buvable 10mg/ml Avec pipette de 10 ml	< 3 mois : données limitées 3 mois à 12 ans : 4 mg/kg x 2/j	
Hivid® (zalcitabine)	18 ans	Comprimés à 0,75 mg Comprimés à 0,375 mg Sirop en ATU nominative	< 13 ans : données limitées environ 0,05 mg/kg/j	< 10 kg : 0,01 mg/kg x 3 10-20 kg : 0,375 mg x 2 20-40 kg : 0,375 mg x 3 > 40 kg : 0,750 mg x 3
Rétrovir® (zidovudine)	enfant foetus	Gélules à 100 et 250 mg Comprimés à 300 mg Solution buvable 100 mg/10 ml	< 3 mois : données limitées pour recommander une posologie 3 mois-12 ans : 360 à 480 mg/m ² /j en 2 à 3 prises par jour	
Videx® (didanosine)	3 mois	Comprimés à 25, 50, 100, 150 et 200 mg Gélules à 125, 200, 250 et 400 mg Poudre pour solution orale 2 et 4 g	< 3 mois : données limitées adapter la posologie à la surface corporelle : 200 mg/m ² /j en 1 prise	Reconstitution de la poudre difficile Contraintes de jeûne 2 h avant et après les repas, difficiles à appliquer
Zérit® (stavudine)	3mois	Gélules à 15, 20, 30 et 40 mg Poudre pour solution orale 1mg/ml avec cuillère-mesure	< 3 mois : données limitées < 30kg : 1mg/kg x 2/j > 30kg : posologie adulte	En pratique : graduations insuffisantes de la cuillère-mesure
Ziagen® (abacavir)	3 mois	Comprimés à 300 mg Solution buvable 20 mg/ml avec pipette de 10 ml	< 3mois : données limitées 3 mois à 12ans : 8 mg/kg x 2/j ≥ 12 ans : 300 mg x 2/j	
Viréad® (ténofovir)	18 ans	Comprimés à 300 mg	1cp x 1/j	Essais pédiatriques en cours
Combivir® (lamivudine + zidovudine)	adolescent > 12 ans	Comprimés à 150 + 300 mg	1cp x 2/j	Utilisation envisagée chez l'enfant 35 kg
Trizivir® (abacavir + lamivudine + zidovudine)	18 ans	Comprimés à 300 + 150 + 300 mg	1cp x 2/j	Pas d'adaptation posologique possible
Sustiva® (éfavirenz)	3 ans	Gélules à 50, 100 et 200 mg Solution buvable 30 mg/ml (ATU)	< 3 mois et/ou < 13 kg : absence de données 3 ans : selon le poids : 13 à < 15 kg : 200 mg ; 15 à < 20kg : 250 mg ; 20 à < 25 kg : 300 mg ; 25 à < 32,5 kg : 350 mg ; 32,5 à < 40 kg : 400 mg ; 40 kg : 600 mg	Gélules de petite taille, pratiques pour l'usage pédiatrique
Viramune® (névirapine)	2mois	Comprimés à 200 mg Solution buvable 10 mg/ml	< 2 mois : données limitées 2 mois à 8 ans : 7 mg/kg x 2/j 8 à 16 ans : 4 mg/kg x 2/j	Demi-dose pendant les 14 premiers jours, augmentée à dose normale en

		avec seringue doseuse de 5 ml		fonction de la tolérance
--	--	----------------------------------	--	--------------------------

Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IN, INN)

Médicaments	Indications	Formes galéniques	Posologie-administration	Commentaires
Agénérase® (amprénavir)	4 ans	Capsules molles à 50 et 150 mg Solution buvable 15 mg/ml avec godet doseur de 20 ml	< 4 ans : données insuffisantes; solution buvable contre-indiquée (présence de propylène glycol) 4 à 12 ans : capsules : 20mg/kg x 2/j (max. 2 400 mg/j) sol. buvable : 17mg/kg x 3/j (max. 2 800 mg/j) 12 à 18 ans : 1 200mg x 2/j	Solution buvable: biodisponibilité plus faible que les capsules molles (donc posologies différentes); présence de propylène glycol association contre-indiquée avec le Norvir® buvable et passer dès que possible aux capsules molles ; mauvais goût Capsules molles : trop grosses et trop nombreuses
Crixivan® (indinavir)	4 ans	Gélules à 200 et 400 mg	< 4 ans : données limitées 4-17ans : adapter la posologie à la surface corporelle : 500 mg/m ² x 3/j	Utilisation pédiatrique difficile Formes inadaptées aux enfants de moins de 4 ans Risque accru de lithiases ; pyuries asymptomatiques Nécessité de prise à jeûn et d'une hydratation abondante Pas d'études d'interactions
Fortovase® (saquinavir)	16 ans	Capsules molles à 200 mg	< 16 ans : absence de données	Taille des capsules trop grosse
Invirase® (saquinavir)	16 ans	Gélules à 200 mg	< 16 ans : absence de données	Pas de formulation liquide
Kalétra® (lopinavir + ritonavir)	2 ans	Capsules molles à 133,3 + 33,3 mg Solution buvable 80 mg + 20 mg/ml avec pipette graduée de 5 ml	< 2 ans : données limitées ≥ non recommandé 2 ans : adapter la posologie à la surface corporelle: (230 + 57,5 mg/m ²) x 2/j en cas d'association à l'éfavirenz ou à la névirapine : (300 + 75 mg/m ²) x 2/j	Problème de goût de la solution buvable Capsules grosses
Norvir® (ritonavir)	2 ans	Capsules molles à 100 mg Solution buvable 80 mg/ml avec godet gradué de 7,5 ml	< 2 ans : données limitées 2 ans : adapter la posologie à la surface corporelle : 350 mg/m ² x 2/j	Solution buvable: très mauvais goût et 43 % d'éthanol ; utiliser seringue orale Capsules molles trop grosses Augmentation progressive de posologie
Viracept® (nelfinavir)	3 ans	Comprimés à 250 mg Comprimés enrobés à 250 mg Poudre orale 50 mg/g avec cuillère-mesure de 1 g (blanche) et de 5 g (bleue)	< 2 ans : 75 m/kg x 2/j 2 à 3 ans : 50 mg/kg x 2/j 3 à 13 ans : selon le poids 30 mg/kg x 3/j ou 45 mg/kg x 2/j ; sans dépasser la dose adulte (1 250 mg x 2/j)	Poudre orale : contient de la phénylalanine; difficile à utiliser en pratique car volume de poudre important Comprimés pelliculés : difficiles à faire fondre (mais possible)

Médicaments antirétroviraux chez l'enfant (IP)

Femmes et VIH

L'infection à VIH chez la femme présente certaines particularités. La progression de l'infection par le VIH et la réponse aux traitements antirétroviraux sont identiques chez les hommes et chez les femmes. Par contre, les traitements antirétroviraux induisent des effets indésirables différents chez les femmes, à considérer pour une prise en charge au long cours. Par ailleurs, chez une femme séropositive pour le VIH, la maîtrise de la reproduction est particulièrement importante. Si le préservatif, accepté et proposé par la femme, est refusé par l'homme, une autre méthode de contraception doit pouvoir être utilisée. Le choix de celle-ci devra tenir compte des perturbations métaboliques liées à l'infection par le VIH et à son traitement. Enfin, les désordres gynécologiques sont fréquents chez les femmes infectées par le VIH et pour nombre d'entre elles, le frottis cervico-vaginal présente des anomalies cellulaires. Il y a donc bien lieu de considérer les femmes dans leurs spécificités pour la prise en charge de cette maladie au long cours.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les données de surveillance des cas de SIDA en France mettent en évidence une part croissante des femmes, laquelle représente actuellement 26 % des nouveaux cas, soit deux fois plus qu'en 1987 (13 %) [1]. Au 31 décembre 2001, on dénombrait depuis le début de l'épidémie un total de 9 921 cas de SIDA chez des femmes adultes. Parmi le nombre de personnes vivant avec le VIH, évalué à environ 115 000, un tiers sont des femmes. Sur les 3 à 4 000 nouvelles contaminations annuelles par le VIH (nombre également estimé), la part des femmes n'est pas connue. Les données de dépistage recueillies dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) ou dans les laboratoires montrent une augmentation du nombre d'infection à VIH chez les femmes. Dans les CDAG de Paris, le taux de séropositivité pour le VIH est passé de 4,2 femmes pour mille en 1998 à 7,2 pour mille en 2000.

Les caractéristiques socio-démographiques des cas de SIDA chez les femmes ont beaucoup changé au cours du temps. Vers la fin des années 1980 et au début des années 1990 (période 1987-1995), 80 % étaient d'origine française. Le mode de contamination le plus fréquent était l'usage de drogues intraveineuses (40 % des cas). La contamination sexuelle est actuellement plus fréquente (55 % des cas). Dans la période 1996-1998, grâce aux nouvelles stratégies thérapeutiques, le nombre de nouveaux cas de SIDA diminuait chez les femmes françaises et de façon moindre chez les femmes de nationalité étrangère. Depuis 1999, le nombre de nouveaux cas décroît chez les femmes françaises, alors qu'il augmente chez les femmes d'Afrique subsaharienne et d'Haïti. Ainsi, aujourd'hui, une femme malade sur trois est originaire d'Afrique subsaharienne ; en Ile-de-France, il s'agit même de plus d'une femme sur deux. Actuellement, le SIDA atteint essentiellement des femmes infectées lors de rapports hétérosexuels, respectivement 67 % des françaises et 95 % des africaines. La classe d'âge la plus touchée par le SIDA est celle des femmes ayant entre 30 et 39 ans (environ 45 % des cas), et ce aussi bien chez les femmes françaises que chez les femmes africaines ou haïtiennes. Par contre, la seconde classe d'âge la plus touchée est celle des 40-49 ans chez les femmes françaises, alors que chez les femmes africaines ou haïtiennes, c'est celle des 20-29 ans.

L'analyse de la base de données hospitalières françaises de l'infection à VIH (DMI-2) montre que le premier recours hospitalier lié à l'infection par le VIH est plus précoce pour les femmes que pour les hommes [2]. Les femmes représentent 22 % des personnes qui ont moins de 200 CD4/mm³ au premier recours, et 29 % des personnes qui en ont plus de 200. C'est probablement le dépistage systématiquement proposé à l'occasion d'une grossesse qui explique ce recours plus précoce des femmes. Pour la période 2000-2001, au moment du diagnostic de SIDA, un tiers des femmes françaises et deux tiers des femmes africaines ignoraient leur séropositivité. Cependant, la méconnaissance de l'infection à VIH n'est pas le seul facteur limitant pour une prise en charge précoce de l'infection, puisque la moitié des femmes qui connaissaient leur séropositivité n'étaient pas traitées pour leur infection à VIH lors du diagnostic du SIDA [1].

L'infection à VIH/SIDA était la troisième cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans en 1994 et 1995, mais en 1998 (dernières données disponibles), elle n'est plus que la huitième cause de décès. Comparativement, l'infection à VIH/SIDA est désormais la sixième cause de décès chez les hommes de 25 à 44 ans. Une étude réalisée à partir de la cohorte de l'ANRS APROCO montre que le taux de décès des femmes VIH traitées (2 à 3 % personnes-années) reste plus élevé que celui de la population générale du même âge [3]. Par contre, le risque de décès des femmes n'est pas plus élevé que celui des hommes dans la cohorte APROCO.

Les données disponibles en France montrent que l'épidémie à VIH a touché au fil du temps proportionnellement de plus en plus de femmes, en raison de la progression de la contamination hétérosexuelle. Les femmes françaises restent les plus concernées, même si les traitements antirétroviraux ont

considérablement diminué leur morbidité et mortalité. Le SIDA atteint maintenant souvent des femmes d'Afrique subsaharienne, en particulier en Ile-de-France, et des femmes haïtiennes, notamment en Guadeloupe et en Guyane. L'impact du flux migratoire de leur pays d'origine vers la France est inconnu mais pourrait jouer un rôle dans cette recrudescence.

FEMMES SEROPOSITIVES POUR LE VIH. ACCES AUX SOINS ET PRISE EN CHARGE

Les femmes infectées par le VIH constituent une population hétérogène quant à ses caractéristiques sociales et démographiques et son origine géographique. Ceci peut expliquer que les possibilités diagnostiques et thérapeutiques ne soient pas les mêmes pour toutes.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le retard au dépistage et aux soins des femmes immigrées. Il est difficile de parler des « femmes de l'immigration », car il s'agit là d'une population très hétérogène. Leur précarité socio-économique est quasiment constante. Non maîtrise de la langue, situation irrégulière, domiciliation dans les quartiers défavorisés, chômage, emplois précaires et bas salaires sont fréquents, du fait de l'absence de qualification et de diplômes et mettent les femmes dans une situation de dépendance par rapport aux hommes. Par ailleurs, il ne faut pas oublier combien le statut des femmes demeure dévalorisé dans les pays d'Afrique sub-saharienne. Tout ceci entrave l'accès à l'information et à l'échange, y compris avec d'autres femmes, sur les dangers qu'elles peuvent courir du fait du VIH.

Les usagers de drogue ont modifié leurs pratiques d'injection ces dernières années, diminuant significativement leur risque de contamination par le VIH. La contamination via l'usage de drogues concerne 12 % des cas de SIDA déclarés chez les femmes en 2000-2001, contre 38 % avant 1995 et 26 % dans les années 1995-2000. En France, les seules données concernant les femmes toxicomanes proviennent de la cohorte MANIF 2000 (137 femmes) [4]. Si la moitié d'entre elles ne sont pas consommatrices de drogues injectées par voie veineuse, 80 % prennent des psychotropes et 30 % ont une consommation alcoolique. Ces femmes utilisent peu le préservatif lors des rapports sexuels avec leur partenaire régulier (44 %), l'exposant au risque d'une transmission sexuelle de leurs infections. Plusieurs études ont montré la difficulté d'une prise en charge gynécologique des femmes usagères de drogues, alors que plus de la moitié d'entre elles dans la cohorte MANIF ont présenté des infections sexuellement transmissibles (IST) au cours des deux années de suivi. La grossesse, qui représente un mode de recours habituel à ce suivi, est peu fréquente chez elles. Il paraît donc souhaitable de renforcer un suivi gynécologique.

La communauté des personnes prostituées est caractérisée par son hétérogénéité. À côté des groupes visibles – prostitution de rue, traditionnelle ou occasionnelle, prostitution liée à la précarité, prostitution des victimes d'un trafic

de femmes –, existent d'autres formes de travail sexuel qui échappent aux acteurs sanitaires et sociaux. La prostitution ne constitue pas en France un facteur de risque spécifique d'infection par le VIH. Il y a en effet peu de contaminations chez les prostituées traditionnelles, soucieuses de prévention et de soin. Par contre, le risque augmente lorsque sont présents des facteurs qui conduisent à la prostitution, comme la consommation de drogues illicites, la précarité ou l'exposition aux violences. Les femmes victimes d'un trafic sont particulièrement exposées. Brisées dans leur personnalité, dépossédées de leur corps, elles ne sont plus en mesure de le protéger. Le clivage entre la vie professionnelle et la vie privée représente un des points importants de la fragilisation de ces femmes dans la prévention. En effet, le préservatif n'est pensé que comme outil de travail. Le « couple privé » est un refuge dans lequel la contamination est impensable et où le préservatif n'a donc pas sa place. Il n'existe pas de données sur la prévalence de l'infection à VIH chez les prostituées. Il est urgent de mettre en place une prise en charge individualisée, qui prenne en considération les obstacles psycho-sociaux aux préventions primaire et secondaire.

Il existe en France des structures de prévention et de soins dédiées aux femmes et aux enfants. Les centres de protection maternelle et infantile (PMI) et de planning familial ont pour première vocation de prendre en charge la santé reproductive des femmes (prévention de la grossesse non désirée, contraception, IVG, surveillance de la grossesse). Ces centres sont souvent implantés en dehors des structures hospitalières et notamment en périphérie des villes, afin d'être facilement accessibles aux femmes. Les équipes soignantes ont reçu une information sur le dépistage et sur les problèmes gynécologiques liés au VIH. Ces centres accueillent beaucoup de femmes en difficulté, particulièrement vulnérables pour le VIH. Leur mission de prévention, de dépistage et d'accompagnement est par conséquent cruciale et devrait être plus soutenue.

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Plusieurs études ont montré que les femmes ont une charge virale plasmatique plus faible que les hommes [5, 6, 7]. Les données de la littérature concernant la charge virale au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH montrent qu'après la primo-infection, la charge virale plasmatique médiane est deux à trois fois plus faible chez les femmes que chez les hommes, à nombre de lymphocytes T CD4 équivalent [5, 8]. Cette différence disparaît en cinq années environ. Cependant, la survie et les taux de progression de l'infection et de l'immunodéficience sont les mêmes chez les femmes et chez les hommes (après ajustement sur le nombre de CD4 et l'accès aux soins) [5, 9]. Les mécanismes impliqués dans cette différence de charge virale ne sont pas connus. Il pourrait s'agir de différences concernant les tissus infectés ou le volume plasmatique, de

différences liées aux hormones stéroïdes (TNF- α inhibé par les œstrogènes) ou à l'immunité.

TRAITEMENTS EFFETS INDESIRABLES, ADHESION

ANTIRETROVIRAUX,

Il existe des raisons biologiques qui expliquent les effets différents des traitements antirétroviraux en fonction du sexe. La pharmacocinétique des médicaments varie en fonction du volume sanguin plasmatique et de la masse grasse, des isoenzymes du cytochrome P450 et des différences hormonales. Si l'efficacité des antirétroviraux est globalement la même chez les hommes et chez les femmes, leur toxicité diffère en fonction du sexe. La fréquence globale des effets indésirables est plus élevée chez les femmes [10]. Même en dehors de la grossesse, la fréquence des acidoses lactiques et des stéatoses hépatiques liées aux analogues nucléosidiques semble plus élevée chez les femmes que chez les hommes (83 % des 107 premiers cas rapportés à la FDA concernaient des femmes, obèses pour la moitié d'entre elles). Sous trithérapie, les femmes ont des triglycérides et une leptine plus élevés que les hommes, ainsi qu'une augmentation significative de l'insuline et du rapport LDL/HDL, ce qui pourrait leur faire perdre leur protection naturelle contre le risque cardiovasculaire [11]. Enfin, le risque de rash sévère sous névirapine est sept fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes [12].

Les lipo-hypertrophies sont plus fréquentes chez les femmes. Elles se caractérisent par une accumulation tronculaire de graisses, abdominale et mammaire, associée ou non à une lipo-atrophie du visage, des fesses et des membres [13]. Cette masculinisation de la silhouette est souvent très mal vécue, et peut être à l'origine d'une moins bonne observance.

Une étude récente dans la cohorte APROCO a montré que l'adhésion au traitement était la même chez les femmes et chez les hommes [14]. Une autre étude sur l'observance chez les patients en situation de multivulnérabilité a montré que la moitié des femmes étaient observantes, contre les deux tiers des hommes. Les femmes qui prenaient mal le traitement étaient plus jeunes, avaient plus souvent des enfants, avaient une moins bonne connaissance de leur pathologie, n'avaient pas participé au choix de leur traitement, et se trouvaient en situation de grande précarité sociale. Il s'agissait de femmes moins autonomes dans la société [15].

CONTRACEPTION

Le préservatif doit être le moyen contraceptif proposé à toute femme séropositive pour le VIH, mais elle n'en a pas toujours la maîtrise. Le contrôle de

la reproduction est d'une particulière importance dans le contexte de cette maladie au long cours et une consultation de gynécologie doit être proposée pour aborder cette question. Comme chez toute femme, les choix contraceptifs sont évolutifs et doivent tenir compte de la vie sexuelle, des contre-indications, des obstacles ethniques et culturels et de l'adhésion personnelle prévisible.

- Le **préservatif masculin** est la méthode de référence pour la prévention de la transmission sexuelle des IST et du VIH, mais son efficacité contraceptive est plus faible que celle de la pilule œstro-progestative. Si le **préservatif féminin** a l'avantage de donner à la femme la maîtrise de l'utilisation, son taux d'échec comme contraceptif est élevé (12 à 22 % en utilisation « normale », 5 % en utilisation « parfaite », c'est-à-dire lors de chaque rapport sexuel) [16]. Il n'est pas disponible dans toutes les pharmacies malgré sa commercialisation récente (Fémidon[®], en polyuréthane, laboratoire Terpan ; Présinette[®] de khondomz, en latex, laboratoires Polidis, non homologué à ce jour). S'il était plus accessible et moins cher, il serait peut-être plus utilisé.

- La **contraception d'urgence** ne remplace en rien une contraception efficace. Elle peut être utilisée en cas d'oubli de pilule ou d'accident de préservatif, dans les 72 heures qui suivent un rapport non protégé. La contraception hormonale d'urgence peut être œstro-progestative ou progestative pure [17]. Les œstro-progestatifs, à 100 microgrammes d'éthinyl-œstradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril[®] ou de Tétragynon[®]) à 12 heures d'intervalle, diminuent le risque de grossesse d'environ 75 %. Cette prise s'accompagne fréquemment de nausées et de vomissements. Elle est à déconseiller chez les femmes ayant des désordres lipido-glucidiques sévères. Les pilules progestatives pures contiennent du levonorgestrel à 0,75 mg (NorLevo[®], 2 fois 1 comprimé à 12 heures d'intervalle). Elles sont en vente libre en pharmacie. Les nausées et les vomissements sont moins fréquents. Le taux de grossesse est inférieur à 2 % si la première prise survient dans les 24 heures qui suivent le rapport. Cependant, l'efficacité du NorLevo[®] peut être diminuée en cas de prise simultanée d'éfavirenz ou de névirapine.

- La **contraception hormonale** a été étudiée en temps que facteur de risque de transmission du VIH. Plusieurs études ont évalué l'effet des pilules œstro-progestatives sur la susceptibilité à l'infection chez les femmes séronégatives pour le VIH et sur l'infécondité des partenaires des femmes séropositives. Les pilules œstro-progestatives peuvent être responsables d'ectopies cervicales ; celles-ci augmentent la susceptibilité de l'épithélium glandulaire à l'infection et facilitent également les décharges virales provenant du réservoir cervical, augmentant le risque théorique de contamination. À l'opposé, les pilules œstro-progestatives diminuent le flux des règles, modifient le pH vaginal et augmentent la viscosité des glaires cervicales, autant de facteurs diminuant ce risque théorique. Au total, les pilules œstro-progestatives ne représentent pas un facteur de risque de contamination par le VIH dans les études épidémiologiques [18]. Les progestatifs n'ont aucun effet protecteur contre la transmission sexuelle du VIH. Ils peuvent augmenter ce risque en cas de saignements intermenstruels ou, au contraire, le

diminuer en cas d'aménorrhée. Cependant, le fait de prendre la pilule est clairement associé à une moindre utilisation du préservatif, et c'est cette non-utilisation du préservatif qui peut augmenter le risque de transmission du VIH [19].

– Les *pilules œstro-progestatives* : elles sont le mode de contraception le plus fréquemment utilisé en France, mais posent deux types de problèmes chez les femmes sous traitement antirétroviral. D'une part, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, fréquentes chez les femmes infectées traitées, restent des contre-indications classiques de la pilule qui doivent être respectées (cholestérol total > 2,50 g/l et triglycérides > 2 g/l). D'autre part, il existe des interactions médicamenteuses entre certains antirétroviraux (IP et INN) et les pilules œstro-progestatives (Tableau 19-I).

Le taux plasmatique d'éthinyl-œstradiol est diminué par la prise de nelfinavir, ritonavir, lopinavir et névirapine. Il est probable que, malgré cette diminution de concentration, l'association œstro-progestative conserve une activité contraceptive suffisante. Il n'y a cependant pas d'évaluation de l'efficacité contraceptive des œstro-progestatifs dans ce contexte d'interactions enzymatiques. Dans les cas où aucune alternative aux œstro-progestatifs n'est acceptée par la femme et où aucun changement de traitements antirétroviraux ne peut être proposé pour des raisons virologiques ou de tolérance, un œstro-progestatif ayant un dosage d'éthinyl-œstradiol supérieur à 20 microgrammes doit être prescrit. L'utilisation associée de préservatifs pourra compenser une diminution potentielle de l'efficacité contraceptive.

À l'inverse, l'augmentation du taux d'éthinyl-œstradiol plasmatique sous éfavirenz et sous indinavir expose les femmes à un risque thrombo-embolique augmenté. Cette association doit donc être évitée et la femme informée des risques potentiels.

La co-infection par le VHC et le VHB n'est pas une contre-indication à la prise d'œstro-progestatifs dans le respect de leurs contre-indications.

Tableau 19-I Interactions entre les antirétroviraux et l'éthinyl-œstradiol

Antirétroviraux	Effet sur l'éthinyl-œstradiol (EE)	Adaptation posologique
Inhibiteurs nucléosidiques	Pas d'interaction	
Nelfinavir	Diminue le taux de 47 %	30 µg EE
Ritonavir	Diminue le taux de 40 %	30 µg EE
Lopinavir	Diminue le taux de 42 %	30 µg EE
Névirapine	Diminue le taux de 19 %	30 µg EE
Éfavirenz	Augmente le taux de 37 %	15 ou 20 µg EE
Indinavir	Augmente le taux de 24 %	15 ou 20 µg EE
Amprénavir	Interactions potentielles	?
Delavirdine	Pas de données	?
Saquinavir	Pas de données	?

– Les *progestatifs* peuvent être administrés par voie orale, intramusculaire (dépoprodasone), intra-utérine (stérilet Mirena[®]), ou par implant (Implanon[®]). Les injections évitent la contrainte d'une prise quotidienne, mais doivent être renouvelées tous les 3 mois. L'implant, efficace pendant 3 ans, est certainement la contraception progestative la plus utile pour des femmes infectées par le VIH souhaitant une efficacité optimale sur une période prolongée. Après son retrait, le retour de l'ovulation est rapide. Les effets secondaires, qui sont des troubles des règles (saignements intermittents ou aménorrhée), sont similaires quel que soit le mode d'administration. Les progestatifs peuvent être utilisés dans la plupart des cas où il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux œstrogènes (hyperlipidémie, diabète, fumeuse âgée de plus de 35 ans...). Des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux ont été décrites, dans le sens d'une diminution de la concentration des progestatifs. L'association ritonavir-lévonorgestrel est déconseillée. La prescription des progestatifs en contraception doit tenir compte du fait qu'ils peuvent entraîner une baisse de la libido, une sécheresse vaginale et parfois des troubles de l'humeur, ce qui ne facilite pas l'épanouissement de la sexualité.

- La **stérilisation tubaire**, très utilisée à l'étranger, n'a été que récemment autorisée en France comme moyen de contraception (loi du 4 juillet 2001). Elle présente deux inconvénients qui sont la nécessité d'une intervention chirurgicale et son caractère irréversible (la reperméabilisation chirurgicale étant aléatoire). Les indications doivent être les mêmes que pour toute femme non infectée par le VIH. Elle ne peut être effectuée qu'après information, délai de réflexion (4 mois) et confirmation écrite par la femme de sa volonté de subir cette intervention.

- Les **spermicides** (nonoxynol-9, et chlorure de benzalkonium notamment) possèdent in vitro une activité contre le VIH et certains germes pathogènes. Cependant, il n'existe pas de données fiables prouvant leur efficacité pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. De plus, utilisé à forte concentration et pendant une durée prolongée, le nonoxynol-9 peut être responsable d'ulcères génitaux susceptibles d'augmenter le risque d'infection par le VIH. Compte tenu par ailleurs de leur efficacité contraceptive modérée, les spermicides ne sont pas, dans l'état actuel de leur développement, un moyen contraceptif à proposer en cas d'infection par le VIH.

- Le **stérilet** a une efficacité contraceptive comparable à celle de la pilule œstro-progestative, la seule contre-indication à sa pose est l'existence d'une infection génitale haute. Un déficit immunitaire profond expose à un risque accru d'infections pelviennes et serait donc une contre-indication relative tant qu'un traitement antirétroviral efficace n'a pas été institué. L'effet secondaire le plus fréquent est l'augmentation de la durée et de l'abondance des règles, avec risque d'anémie. Actuellement, le stérilet est peu utilisé chez les femmes infectées par le VIH, mais sa place mérite d'être réévaluée. L'OMS ne recommande pas son utilisation chez les femmes séropositives pour le VIH, mais aucune étude n'a

confirmé la crainte d'un risque infectieux accru ou de survenue d'une anémie sévère en cas d'utilisation du stérilet dans ce contexte.

PATHOLOGIES GYNECOLOGIQUES

Des désordres gynécologiques sont fréquents. Certains sont liés à l'immunosuppression, alors que d'autres sont plus probablement associés au mode de vie. La consultation de gynécologie doit faire partie du bilan initial, lors de la découverte de la séropositivité, et de la surveillance clinique des femmes vivant avec le VIH (Tableaux 19-II et 19-III).

Tableau 19-II Examens de dépistage des lésions du col de l'utérus chez les femmes séropositives pour le VIH

- Le frottis sera effectué en utilisant la technique courante de fixation du prélèvement sur lame, les techniques en couche mince n'ayant pas été validées dans cette population à forte prévalence de lésions.
 - La recherche de PVH n'est pas recommandée en première intention de dépistage.
 - Une colposcopie sera effectuée en cas de :
 - frottis antérieur anormal ;
 - infection connue à PVH ;
 - après conisation ;
 - si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.
- Elle permet d'examiner toute la région périnéale et d'effectuer des biopsies pour confirmer les anomalies cytologiques.

Tableau 19-III Rythme de surveillance gynécologique des femmes séropositives pour le VIH

- Frottis **annuel** en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant (> 200/mm³).
- Frottis **bi-annuel associé à la colposcopie** systématique en cas de :
 - frottis antérieur anormal ;
 - infection connue à PVH ;
 - après conisation ;
 - si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

MODIFICATIONS HORMONALES

Des désordres menstruels ont été décrits chez les femmes séropositives pour le VIH [20]. En fait, ni la durée des cycles ni l'abondance des règles ne sont modifiées en dehors de certaines situations (syndrome cachectique lié au VIH, toxicomanie).

L'augmentation de l'espérance de vie et les perturbations du profil lipidoglycémique sous trithérapie antirétrovirale qui peuvent faire perdre aux femmes leur protection œstrogéno-dépendante vis-à-vis du risque cardiovasculaire, amènent à prendre en considération un traitement éventuel de la ménopause. Les indications sont les mêmes que chez les autres femmes, en particulier la prévention de l'ostéoporose. Ce traitement peut être pris par voie percutanée, évitant le passage hépatique.

PATHOLOGIES INFECTIEUSES

Tous les facteurs qui fragilisent la muqueuse cervico-vaginale (ectopie, cervicite, vaginose bactérienne et autres IST, ulcérations génitales) majorent le risque de transmission sexuelle du VIH. Il est donc indispensable d'en faire le diagnostic et de les traiter.

- Les **candidoses génitales** sont fréquentes chez les femmes infectées par le VIH. Les souches les plus fréquentes sont *Candida albicans* et *Torulopsis glabrata*. La fréquence des mycoses symptomatiques est fortement corrélée à la sévérité du déficit immunitaire. Ces mycoses sont volontiers étendues au vagin, à la vulve et à la région périanale. Elles répondent mal aux traitements locaux, nécessitant le recours à des traitements répétés pouvant être associés à du fluconazole par voie orale.

L'infection par le VIH n'augmente pas l'incidence des infections à *Chlamydiae*, mycoplasme, gonocoque et *Trichomonas*.

- Des **ulcérations génitales** « idiopathiques » ont été décrites, elles sont souvent associées à des ulcérations orales. Un bilan étiologique est nécessaire.

- Les **infections génitales hautes** (salpingite, endométrite) présentent une symptomatologie plus sévère, mais les lésions sont équivalentes à celles observées chez les femmes non infectées par le VIH. Les traitements sont identiques.

- Des **condylomes ano-génitaux** sont retrouvés à l'examen clinique chez 10 % des femmes. Les lésions planes doivent être biopsiées pour éliminer une papulose bowénoïde ou VIN3. Le traitement est le même que celui proposé chez la femme immunocompétente, les récurrences sont fréquentes.

- Les **lésions intra-épithéliales du col de l'utérus** sont fréquentes. Chez les femmes séropositives, l'infection à papillomavirus humain (PVH) est caractérisée par sa fréquence supérieure à 50 %, son caractère multiple associant différents PVH à potentiel oncogène et sa persistance au-delà de 8 mois [21, 22]. Il en

résulte une prévalence élevée d'ASCUS (atypies cellulaires de signification indéterminée) et de néoplasies intra-épithéliales cervicales (NIC) de bas grade, les NIC de haut grade représentant moins de 10 % des anomalies cyto-histologiques. Ces NIC sont décelées par le frottis et confirmées par la biopsie effectuée sous contrôle coloscopique. Il n'a pas été observé de diminution de la sensibilité ni de la spécificité des frottis pour le dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives. Certains travaux ont mis en évidence une relation entre le degré de déficit immunitaire et la prévalence des NIC. Celle-ci est supérieure à 50 % lorsque les femmes présentent un déficit immunitaire sévère.

L'évolution spontanée de ces lésions est caractérisée par un faible taux de régression. Il a été récemment montré que la trithérapie antirétrovirale pouvait faciliter la régression des lésions [23]. Le traitement chirurgical habituel, la conisation, semble peu efficace chez les femmes immunodéprimées, car les lésions persistent ou réapparaissent dans plus de 50 % des cas, ceci indépendamment du grade de la lésion et de la technique chirurgicale utilisée [24]. En cas de lésion de bas grade, la recommandation actuelle est une surveillance attentive (colposcopie ± biopsie) bi-annuelle (Tableau 19-IV). En cas de lésion de haut grade, la conisation doit être discutée. Si la lésion persiste après chirurgie, la répétition d'une exérèse chirurgicale n'a pas démontré son efficacité, elle peut de plus gréver lourdement le pronostic obstétrical de la femme (risque de sténose cervicale, taux élevé d'avortements tardifs et de prématurité) [24, 25].

• **Le cancer invasif du col de l'utérus** a été inclus en 1993 dans la définition du SIDA. Une publication récente rapporte l'absence de corrélation entre le degré d'immunodépression et le risque de survenue d'un cancer du col [26].

Tableau 19-IV Conduite à tenir en cas de lésion du col de l'utérus

ASCUS ⁽¹⁾	Colposcopie + biopsie deux fois par an
Lésion de bas grade	Colposcopie + biopsie une ou deux fois par an
Lésion de haut grade	Traitement chirurgical à discuter
Cancer invasif	Traitement chirurgical ± irradiation
(1) Atypies cellulaires de signification indéterminée.	

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • La différence de charge virale entre hommes et femmes n'a pas d'impact sur les décisions thérapeutiques chez les femmes. • Chaque femme doit être informée de la possible masculinisation de sa silhouette sous traitement antirétroviral. • La question d'une contraception efficace, c'est-à-dire répondant aux deux objectifs de prévention de la grossesse non désirée et de prévention de la transmission sexuelle du VIH, doit être abordée chez toutes les femmes 	

séropositives pour le VIH.

- Toute femme dont la contraception est assurée par les préservatifs doit recevoir une information sur la contraception d'urgence (pilule du lendemain).

Il est recommandé :

- de proposer un suivi gynécologique régulier aux femmes séropositives ;
- de choisir, s'il en est besoin, une contraception efficace et adaptée à chaque femme ;
- de mettre en place des structures de soins facilement accessibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. InVS. Surveillance du SIDA en France. Bull Epidemiol Hebd 2001 ; 47 : 207-214.
2. MARY-KRAUSE M., BARBEROUSSE C., TATTEVIN P. et al. Clinical Epidemiology Group of FHDH delayed access to care for HIV-infected patients in France and consequences. XIV International AIDS conference 2002.
3. LEWDEN C., RAFFI F., CHENE G. et al. Mortality in a cohort of HIV infected adults started on a protease inhibitor-containing therapy. Standardization to the general population. J Acquir Immune Defic Syndr 2001 ; 26 : 480-482.
4. REY D., ARRIERI M.P., SOBEL A. et al. Lack of condom use with occasional sexual partners among HIV infected IDU women : role of others contraceptive methods. AIDS impact biopsychosocial aspects of HIV infection 2001, abstract 324.
5. STERLING T.R., VLAHOV D., ASTEMBOSKI J. et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. N Engl J Med 2001 ; 344 : 720-725.
6. STERLING T.R., LYLES C.M., VLAHOV D. et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. J Inf Dis 1999 ; 180 : 1018-1024.
7. FAZADEGAN H., HOOVER D.R., ASTEMBOSKI J. et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Lancet 1998 ; 352 : 1510-1514.
8. ANASTOS K., GANGE S.J., LAU B. et al. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. J Acquir Immune Defic Syndr 2000 ; 24 : 218-226.
9. CHAISSON R.E., KERULY J.C., MOORE R.D. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. N Engl J Med 1995 ; 333 : 751-756.

10. LUCAS G.M., CHAISSON R.E., MOORE R.D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic : risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 81-87.
11. PERNERSTORFER H., JILMA B., PERSCHLER A. et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidemia. *AIDS* 2001 ; 15 : 725-734.
12. BERSOFF-MATCHA S.J., MILLER W.C., ABERG J.A. et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 2096-2098.
13. DONG K.L., BAUSSERMAN L.L., FLYNN M.M. et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 ; 21 : 107-113.
14. CARRIERI P., CALLETON V., LE MOING V. et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) : Results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 28 : 232-239.
15. DE TRUCHIS P., BIDEAULT H., LINARD F. et al. Treatment compliance in HIV-infection among populations presenting with multiple adverse social factors. XIII International AIDS conference 2000, Abstract ThPeB4977.
16. BOUNDS W. Female Condom. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997 ; 2 : 113-116.
17. Task force on postovulatory methods of fertility regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998 ; 352 : 428-433.
18. STEPHENSON J.M. Systematic review of hormonal contraception and risk of HIV transmission : when to resist meta-analysis. *AIDS* 1998 ; 12 : 545-553.
19. DIAZ T., SCHABLE B., CHU S.Y. et al. Relationship between use of condoms and other forms of contraception among human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 277-282.
20. ELLERBROCK T.V., WRIGHT T.C., BUSH T.J. et al. Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 1030-1034.
21. MINKOFF H., FELDMAN J., DE HOVITZ J. et al. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 982-986.
22. MASSAD L.S., RIESTER K.A., ANASTOS K.M. et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 ; 21 : 33-41.
23. HEARD I., SCHMITZ V., COSTAGLIOLA D. et al. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998 ; 12 : 1459-1464.
24. FRUCHTER R.G., MAIMAN M., SEDLS A. et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 338-344.

25. LEIMAN G., HARRISSON N.A., RUBIN A. Pregnancy following conization of the cervix : complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 136 : 14-19.
26. FRISCH M., BIGGAR I.J., GOEDERT J.J. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1500-1510.

Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation

L'année 2001 a été particulièrement riche dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP) des personnes séropositives, puisque de nombreuses étapes ont pu être franchies. Elles vont permettre la mise en place progressive à partir de 2002 des moyens nécessaires, face à une demande en continue progression non seulement de la part de couples sérodifférents dont l'un des partenaires est séropositif pour le VIH, mais aussi de la part de couples séropositifs ayant des problèmes de fertilité.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des personnes séropositives sous traitement, le désir de fonder une famille voit de plus en plus le jour et est très souvent exprimé. Les difficultés rencontrées jusque-là pour avoir accès à une prise en charge médicale permettant de devenir parent en toute sécurité, quand seul l'un des deux partenaires du couple est infecté par le VIH ou quand il existe un problème d'infertilité, sont actuellement en cours d'être réduites. Cependant, elles restent, pour une grande part, identiques à celles rencontrées par tous les couples demandeurs d'AMP.

Cette demande et les réponses médicales qui peuvent y être apportées suscitent bien sûr des questions éthiques. Ces questions ont fait l'objet d'avis du Conseil national du SIDA et du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (notamment l'avis CNS du 4 décembre 2001 et celui du CCNE du 8 novembre 2001). Ces instances se sont prononcées en faveur d'un accompagnement médical du désir d'enfant, permettant la prise en charge de demandes exprimées par des hommes ou par des femmes infectés par le virus, y compris en cas d'infertilité.

ECOUTER, INFORMER, ORIENTER

Le désir d'enfant, qu'il puisse ou non être réalisé, représente un enjeu très important pour la personne et le couple qui l'expriment. Il est essentiel, pour maintenir la relation de confiance entre le patient et son médecin, que ce désir puisse être entendu sans susciter de réaction de rejet et sans préjugés. Seuls, l'écoute, le dialogue, une information objective, précise et compréhensible, permettront à la personne, au couple de prendre une décision en connaissance de cause et d'en assumer les conséquences.

Chaque fois que nécessaire, la personne, le couple doivent être orientés vers un spécialiste qualifié (selon les cas, gynécologue, andrologue, biologiste de la reproduction, pédiatre), ayant de préférence une expérience de l'aide à la procréation des personnes « à risque viral », afin d'améliorer son information et de mieux évaluer sa situation, au regard des connaissances scientifiques et des techniques médicales actuelles.

EVALUER LA SITUATION DE FERTILITE DU COUPLE

L'intervention médicale doit viser à réduire le plus possible le risque de transmission virale entre les membres du couple et à l'enfant. Les possibilités d'intervention dépendent de la situation du couple. Cependant, le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP), tel que défini par la réglementation et dont l'exercice est limité à des centres médicaux spécialisés, n'est pas toujours indispensable. La consultation d'un gynécologue et, si nécessaire, la prescription d'un bilan de fertilité pour les deux partenaires, constituent les étapes préalables. Dans certaines situations, des techniques relativement simples peuvent apporter une réponse appropriée.

En revanche, la pratique de rapports sexuels non protégés entre partenaires de couples sérodifférents ne peut en aucun cas être recommandée en raison du risque de contamination qu'elle comporte. Le couple doit être informé et orienté vers les techniques permettant d'éviter la contamination. L'AMP permet de maintenir la prévention de la transmission du VIH au sein des couples tout en leur permettant de devenir parents.

CADRE LEGAL ET REGLEMENTAIRE

L'AMP, telle que définie par la loi, regroupe les techniques d'insémination artificielle, de fécondation in vitro et de transfert d'embryons. Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité ou d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière

gravité (art L. 152-1 et 2 du Code de la santé publique). Dans le contexte de l'infection par le VIH-1 et/ou par le virus de l'hépatite C, l'arrêté ministériel du 10 mai 2001 autorise le recours à l'AMP, sous certaines conditions de prise en charge.

**Conditions de prise en charge des couples
dont l'homme est séropositif pour le VIH
et la femme séronégative**

(d'après l'arrêté du 10mai 2001)

- Remplir les conditions réglementaires d'accès à l'AMP :
 - couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans
 - prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande
 - évaluation du projet d'enfant au cours d'entretiens avec les psychologues de l'équipe
- Proposition préalable des alternatives sans risques (adoption, sperme de donneur)
 - engagement du couple à une sexualité protégée

Homme séropositif pour le VIH-1, ayant un suivi régulier, traité ou non, sans maladie évolutive, avec :

- CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents
- ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log pendant les quatre mois précédents

• Critères biologiques:

- charge virale séminale < 10 000 copies/ml avant traitement du sperme
- absence de détection virale (ARN-VIH et ADN proviral) après traitement du sperme
- choix de la technique d'AMP en fonction de la charge virale initiale du sperme et de la fertilité
- suivi trimestriel de l'homme
- femme séronégative pour VIH dans les deux mois précédant la demande et à l'inclusion
- test sérologique VIH chez la femme avant l'AMP
- pour la femme : suivi sérologique à deux semaines, trois et six mois de grossesse et à l'accouchement
- pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement

L'accès des couples à l'AMP est conditionné par le statut immunovirologique du (ou des) partenaire(s) infecté(s), qui doit être évalué avec le médecin référent pour le VIH. Pour l'homme comme pour la femme, la prise en charge est déconseillée en situation d'échec thérapeutique ou en cas d'infection à VIH évoluée non traitée de façon optimale.

Conditions de prise en charge des couples dont la femme est séropositive pour le VIH

(d'après l'arrêté du 10 mai 2001)

Cette situation est rencontrée en cas d'infertilité du couple ou de demande d'inséminations pour éviter le risque de contamination pour le conjoint.

- Remplir les conditions réglementaires d'accès à l'AMP :
 - couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans
 - prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande
 - évaluation du projet d'enfant au cours d'entretiens avec les psychologues de l'équipe
 - proposition préalable d'une alternative sans risque de contamination du partenaire (adoption, sperme de donneur dans le cas particulier de stérilité masculine)
 - engagement du couple à une sexualité protégée
- Femme séropositive pour le VIH-1, ayant un suivi régulier, traitée ou non, sans maladie évolutive avec :
 - CD4 > 200/mm³ à deux reprises pendant quatre mois
 - ARN-VIH plasmatique stable sans augmentation > 0,5 log pendant quatre mois
 - décision prenant en compte le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse
 - prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance par des équipes spécialisées

La liste des centres ayant l'autorisation de prise en charge des patients à risque viral inclut actuellement deux centres à Paris (hôpitaux de Cochin et de la Pitié-Salpêtrière) et trois centres en province à Toulouse, Lyon et Strasbourg. Ces centres peuvent, dès à présent, fournir aux médecins et aux couples toute information utile.

PRINCIPAUX RESULTATS EN FRANCE ET EN EUROPE

La première étape qui a dû être franchie avant toute mise en place de protocoles a concerné les recherches sur la présence du VIH dans le sperme de l'homme infecté, afin de développer les techniques virologiques indispensables à la maîtrise du risque [5]. Les principaux résultats ont permis de montrer la présence quasi systématique de virus dans le liquide séminal de sujets VIH non traités, les fractions de spermatozoïdes étant fréquemment positives du fait de l'adhérence

de particules virales aux gamètes. À l'inverse, une réduction significative de la présence du virus après quelques mois de traitement antirétroviral est rapportée par plusieurs équipes. Il faut souligner les différences observées selon les sujets avec notamment la présence du virus intégré au sein de cellules rondes (contenant des leucocytes infectés) chez certains sujets, en cas d'infections génitales associées. Les techniques virologiques développées permettent de valider l'absence de virus détectable dans les fractions de spermatozoïdes, par des techniques sensibles de PCR-ARN pour la recherche de virus libre, ou de PCR-ADN pour la recherche de provirus intégré dans les fractions cellulaires [3].

Un premier protocole de recherche a été réalisé à Paris (hôpitaux Necker et Cochin) entre 1999 et 2001, pour évaluer les possibilités de recourir à l'ICSI pour aider des couples sérodifférents fertiles à procréer en maîtrisant au mieux le risque de contamination virale quand l'homme est séropositif. Ce protocole a rencontré une bonne adhésion de la part des couples et a permis de tester les procédures de prise en charge clinique, de réalisation des tests virologiques pour la validation des échantillons de sperme et celles des actes biologiques d'AMP. Quatre-vingt-dix-sept cycles de traitement ont été réalisés pour 68 couples. Ils ont conduit à 34 grossesses par ICSI, sept grossesses après transfert d'embryons congelés et à la naissance de 29 enfants. Tous les tests sérologiques VIH réalisés lors du suivi des mères et des enfants ont été négatifs [1].

Un deuxième protocole a été mis en place au CHU de Toulouse pour étudier la faisabilité du recours à des inséminations intra-utérines de spermatozoïdes préalablement préparés et validés virologiquement (recherche d'acides nucléiques du VIH par deux techniques négatives) pour les couples sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH-1. Ce protocole a été bien suivi par les couples et a permis de tester et de valider la faisabilité des procédures d'AMP employées et notamment celle de la pratique des inséminations intra-utérines. En janvier 2002, les premiers résultats font état de 161 cycles effectués pour 52 couples pris en charge. Les résultats ne sont pas encore disponibles en totalité et 30 grossesses ont été obtenues à ce jour. Le dépistage du VIH chez les femmes ayant eu une AMP est toujours resté négatif.

En Europe, la pratique de l'AMP chez des couples sérodifférents a débuté dans les années 1990, notamment en Italie. Actuellement, plusieurs centres organisés en réseau (Italie, Espagne, Suisse et Allemagne) font état de la prise en charge de 1 356 couples, 3 141 actes d'AMP ont été réalisés avec l'obtention de 566 grossesses. À ce jour, il n'a pas été rapporté de cas de contamination des femmes partenaires des hommes séropositifs, cependant il faut souligner que le suivi sérologique n'a pas été assuré dans tous les cas [2, 4].

Au total, tant les travaux français que ceux des équipes européennes montrent que l'AMP peut être une solution pour procréer en réduisant le risque viral et en aidant au maintien des pratiques de prévention de transmission du VIH au sein des couples.

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT L'HOMME EST SEROPOSITIF ET LA FEMME SERONEGATIVE

Ces couples représentent actuellement le plus grand nombre de demandes ; l'objectif de la prise en charge est la réduction maximum du risque de contamination de la partenaire. L'obtention des premiers résultats des deux protocoles menés en France à Paris et à Toulouse permet de montrer la faisabilité de telles prises en charge qui peuvent maintenant être élargies et individualisées, en prenant en compte notamment d'éventuels problèmes de fertilité masculine.

Le choix de la technique de procréation (ICSI, IUI ou FIV) sera fait en fonction des bilans des fonctions génitales de l'homme et de la femme, mais aussi sur la base des résultats biologiques et virologiques obtenus dans le sperme. La sélection d'une population de spermatozoïdes, dans une fraction finale dont la charge virale est indétectable, réduit considérablement, à un niveau infime proche de zéro, le risque de contamination de la femme, donc aussi celui de l'enfant.

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT LA FEMME EST SEROPOSITIVE ET L'HOMME SERONEGATIF

Dans la plupart des cas, la prise en charge peut se limiter à la pratique d'auto-inséminations, qui ont le mérite d'être une pratique simple respectant l'intimité du couple. Un conseil médical est souhaitable pour préciser les conditions optimales de réalisation, en particulier pour le choix du moment de l'insémination en fonction du cycle de la femme et celui de l'utilisation de préservatifs non enduits de spermicides, ces derniers étant toxiques pour les spermatozoïdes.

En cas d'échec des auto-inséminations, ou s'il existe un problème de fécondité, ou enfin si le couple ne veut pas pratiquer d'auto-insémination, l'insémination artificielle peut être proposée pour éviter tout risque de contamination de l'homme. Enfin, en cas d'infertilité féminine, l'AMP peut permettre à un couple de concevoir un enfant. La prise en charge de la grossesse se fera selon les recommandations formulées pour les femmes séropositives dans le chapitre 17.

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT LES DEUX MEMBRES SONT SEROPOSITIFS

Ces couples, s'ils le souhaitent, peuvent recevoir un conseil médical adapté. Cependant, les couples fertiles peuvent aussi exprimer le souhait de recourir à l'AMP pour ne pas remettre en cause une attitude de prévention systématique. Il est souhaitable que ces couples soient orientés vers les centres spécialisés pour cette prise en charge. Ils peuvent aussi bénéficier d'AMP en cas d'infertilité.

INSEMINATION AVEC SPERME DE DONNEUR – ADOPTION

L'insémination de sperme de donneur anonyme (indemne de contamination par le VIH et les virus des hépatites) représente une alternative dont les couples doivent être informés. L'expérience montre que cette technique est parfois choisie par certains couples. La demande peut être effectuée auprès des CECOS (centres d'étude et de conservation du sperme et des œufs humains).

L'adoption d'un enfant peut également être envisagée. Cependant, l'obtention d'un agrément d'adoption est encore difficile pour les personnes atteintes de maladies graves (même si, sur le principe, la loi ne s'y oppose pas).

CONTRAINTES DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Utiliser les techniques d'AMP hors de la stérilité, comme c'est le cas pour un couple sérodifférent dont l'homme est séropositif pour le VIH, impose les mêmes contraintes et les mêmes difficultés que dans le cas d'un couple infertile. Il importe de souligner que l'AMP n'est pas toujours possible : la situation du couple est évaluée par une équipe médicale pluridisciplinaire. Il peut exister des contre-indications liées ou non à l'infection par le VIH.

L'AMP impose un engagement important de la part du couple en raison des différents examens et traitements médicaux nécessaires. Il n'est pas rare que plusieurs mois, voire un an, séparent le premier rendez-vous de la réalisation effective de l'AMP. Si l'AMP présente l'avantage de permettre l'obtention d'une grossesse avec le maximum de sécurité, elle a deux inconvénients majeurs : sa lourdeur psychologique et physique et la fréquence de ses échecs.

La complexité de la technique fait que les couples, et plus particulièrement les femmes, sont lourdement sollicités physiquement (injections, prises de sang, échographies, consultations fréquentes, douleurs, etc.) et psychologiquement (anxiété vis-à-vis du traitement, de ses contraintes à gérer avec la vie de tous les

jours, angoisse de l'échec). Une prise en charge psychologique adaptée doit être systématiquement proposée.

Par ailleurs, la réalisation de l'AMP est soumise aux contraintes édictées par la loi de Bioéthique de 1994 (en cours de révision) qui viennent s'ajouter à celles de la technique : actuellement, seuls les couples hétérosexuels mariés ou pouvant justifier d'une vie commune d'au moins deux ans y ont accès.

Comme toute tentative de conception, l'AMP donne une chance de concevoir un enfant, mais c'est la multiplication des cycles de traitement qui permet d'obtenir un succès, et ce souvent après plusieurs échecs. Il faut s'attendre à ces échecs et pouvoir les affronter. Un élément déterminant est l'âge de la femme au moment de l'AMP : après 35 ans, la fertilité naturelle diminue progressivement et le taux de réussite de l'AMP chute de manière drastique et, plus encore, après 40 ans. Au-delà de 42 ans, la plupart des centres considèrent que les chances de succès sont trop faibles en regard de la lourdeur de la technique, chaque situation devant, bien sûr, être évaluée individuellement.

Les chances de succès de chaque couple sont difficiles à estimer. Cependant, on peut considérer qu'elles sont certainement plus importantes pour les couples n'ayant pas de cause d'infertilité. Actuellement pour les couples infertiles, environ 10 à 15 % des inséminations artificielles et 15 à 20 % des fécondations in vitro avec ou sans micro-injection conduisent à la naissance d'au moins un enfant. Les couples doivent être informés sur le risque de grossesse multiple qui est proche de 15 % en insémination et de 24 % en FIV. Lorsque l'AMP est faite chez un couple fertile, par exemple pour diminuer le risque viral, on peut estimer qu'environ deux couples sur trois pourront avoir un enfant au terme des tentatives d'AMP qui leur sont proposées.

En conclusion, malgré les contraintes qu'elle impose, la possibilité d'accéder à l'AMP pour les couples concernés par le VIH représente un progrès considérable. Il importe que les médecins puissent informer et orienter leurs patients intéressés par cette prise en charge.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Le projet parental qui est souvent exprimé par des couples sérodifférents ou séroconcordants peut maintenant être accompagné et orienté vers des sites effectuant la prise en charge par technique d'assistance médicale à la procréation.• Plusieurs possibilités s'offrent aux couples, permettant une prise en charge individualisée, voire adaptée à d'éventuels problèmes de fertilité masculine ou féminine.• Dans tous les cas, une équipe pluridisciplinaire intervient en coordination avec le médecin référent pour aider les couples à réaliser leur projet dans les conditions les plus adaptées, tout en maintenant des pratiques de prévention de transmission du VIH au sein du couple.	

**Équipes multidisciplinaires ayant fait une déclaration de fonctionnement
pour la prise en charge en assistance médicale
à la procréation de patients à risque viral⁽¹⁾**

Établissements ayant présenté une déclaration de prise en charge en AMP de patients à risque viral	Lieu	Situations prises en charge
Hôpitaux Cochin – St Vincent de Paul – Necker (AP de Paris)	Centre d'AMP 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris	VIH, VHC
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (AP de Paris)	Centre d'AMP 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	VIH, VHC, VHB
Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard (AP de Paris)	Centre d'AMP 46, rue Henri Huchard 75018 Paris	VIH (centre opérationnel en janvier 2002) VHC (opérationnel en avril, mai 2002)
Hôpital Tenon (AP de Paris)	Centre d'AMP 4 rue de la Chine 75970 Paris Cedex 20	VHB
Hôpital Antoine Beclère (AP de Paris)	Centre d'AMP 157 rue de la Porte-de-Trivaux 92141 Clamart Cedex	VIH, VHC, VHB
CHU de Toulouse (Dr Louis Bujan)	Pôle andrologique – Hôpital La Grave – Place Lange 31052 Toulouse Cedex	VIH, VHC, VHB
Laboratoire de biologie de la reproduction et d'AMP (Dr Montagut)	20 Route de Revel 31400 Toulouse	VHC
Clinique Bouchard et Laboratoire d'analyses médicales (IMR)	7 rue du Docteur Escat – 13006 Marseille 6 rue Rocca 13417 Marseille Cedex 08	VIH, VHC, VHB VIH, VHC, VHB
CHU de Strasbourg	Centre médico-chirurgical et obstétrical SIHCUS 19 rue Louis Pasteur BP 120 67303 Schiltigheim	VIH, VHC, VHB
CHU de Lyon (Pr Guérin)	Département de médecine de la reproduction – Hôpital Édouard Herriot – Place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03	VIH, VHC, VHB
CHU de Nancy Uf d'AMP clinique et biologique (Prof. Barbarino-Monnier ; Prof. Gérard)	Maternité régionale de Nancy 10 rue du Docteur Heydenreich – BP 4213 – 54042 Nancy cedex	VIH, VHC, VHB
CHU de Bordeaux Centres d'AMP A, B, C et labo-	Maternité – Hopital Péllegrin – place Amélie Raba-Léon	VIH, VHC, VHB

ratoire de biologie de la repro- duction (Prof. Mayer et Mathieu)	33076 Bordeaux cedex	
<p>(1) Ces centres ont adressé à la DGS une déclaration d'intention de fonctionner selon les dispositions de l'arrêté du 10 mai 2001. Pour certains, figure aussi le protocole de fonctionnement. Enfin, nous n'avons pas la preuve que toutes les déclarations aient été visées par l'ARH dont dépend le centre.</p> <p>Il faut donc considérer cette liste comme provisoire et non définitive.</p>		

Glossaire

AMP (assistance médicale à la procréation) : souvent appelée PMA. Regroupe l'ensemble des actes cliniques, biologiques destinés à pallier l'infertilité du couple ou à éviter un risque de transmission de maladie, impliquant une intervention médicale directe sur les *gamètes* et/ou les embryons.

FIV (fécondation in vitro) : consiste à mettre les *ovules* (recueillis par *ponction* après *stimulation ovarienne*) en présence de *spermatozoïdes* (recueillis par éjaculation puis isolés), pour obtenir des *embryons* qui sont ensuite transférés dans l'utérus (transfert d'embryons) généralement après deux ou trois jours de culture en laboratoire. Les embryons qui ne sont pas transférés peuvent être congelés quand les conditions techniques le permettent. Ils pourront être ensuite décongelés et transférés dans l'utérus lors d'un autre cycle, pour donner de nouvelles chances de gros sexe sans avoir à refaire de FIV.

Gamètes : cellules sexuelles masculines (*spermatozoïdes*) ou féminines (*ovules* = *ovocytes*) dont la fusion dans les voies génitales féminines (fécondation naturelle après un rapport sexuel ou après *IA*) ou dans un milieu de culture (*FIV*) forme un *embryon*. Il faut plusieurs millions de spermatozoïdes fonctionnels pour que la fertilité naturelle s'exprime facilement ; il en faut au moins un million pour une insémination intra-utérine, environ 500 000 pour la FIV et un seul pour l'ICSI.

IA (insémination artificielle) : consiste à déposer des spermatozoïdes (du conjoint : IAC ou d'un tiers donneur : IAD) dans les voies génitales féminines (col de l'utérus : insémination intra-cervicale, IIC ; utérus : insémination intra-utérine, IIU). Pour l'IIU, les spermatozoïdes doivent être isolés du plasma séminal et sélectionnés pour leur fonctionnalité.

ICSI (Micro-injection de spermatozoïdes) : technique de *fécondation in vitro* qui consiste à injecter directement par micromanipulation un spermatozoïde dans l'ovule. Elle permet de n'utiliser qu'un seul spermatozoïde, débarrassé du liquide spermatique, par ovule.

Ponction d'ovocytes : geste permettant de recueillir les *ovules* sous échographie (par voie vaginale) sous anesthésie locale ou générale : après *stimulation ovarienne*, les ovules sont contenus dans les follicules de chaque ovaire. La ponction aspire chaque follicule et recueille les ovules.

Stimulation ovarienne : traitement hormonal le plus souvent quotidien et injectable (injections) permettant d'augmenter le nombre d'*ovules matures* produits à chaque cycle. La réponse ovarienne étant très variable d'une femme à l'autre, la quantité d'hormone administrée doit être ajustée pratiquement quotidiennement pour éviter l'échec de recueil ou une hyperstimulation incontrôlable qui peut être source de complications. Les conséquences physiques en sont un syndrome au moins inconfortable (gonflement, douleurs) parfois dangereux pour la santé de la femme: c'est l'*hyperstimulation ovarienne*. La surveillance se fait par des dosages hormonaux (prises de sang) et des échographies ovariennes régulières.

Pour les *IA*, la stimulation doit être légère pour éviter le risque de grossesse multiple. Pour les *FIV*, le but est d'obtenir un nombre optimum d'ovules (8-10) pour obtenir le maximum d'*embryons* en une seule *ponction*. Si le couple accepte le principe de la congélation embryonnaire, ces embryons pourront être transférés en plusieurs fois afin d'éviter les grossesses multiples.

BIBLIOGRAPHIE

1. GUIBERT J., MERLET F., LEDU A. et al. ICSI for HIV-1 serodifferent couples : results of a preliminary study. European Society of Human Reproduction and Embryology. 17 th annual meeting 2001 : 56-57.
2. MARINA S., MARINA F., ALCOLEA R. et al. Human immunodeficiency virus type-1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1998 ; 70 : 35-39.
3. PASQUIER C., BUJAN L., PUEL J. et al. Virus et sperme : implications en assistance médicale à la procréation. Virologie 2002 ; 6 : 105-111.
4. SEMPRINI A.E., FIORE S., PARDI G. et al. Reproductive counselling for HIV serodiscordant couples. Lancet 1997 ; 349 : 1401-1402.
5. TACHET A., DULIOUST E., SALMON D. et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of sexual transmission. AIDS 1999 ; 13 : 823-831.

Prévention et sexualité chez les personnes infectées par le VIH

Cette thématique est nouvelle, non traitée dans les précédents rapports d'experts. Le texte s'efforce d'être un bon reflet de la discussion issue du « choc des cultures » entre un groupe de médecins et un groupe d'intervenants en prévention et/ou sexualité, dans ces domaines complexes traduisant les nouveaux problèmes posés dans l'infection chronique.

Le message reste simple : le dialogue entre l'équipe soignante et les patients suivis doit s'instaurer sur l'abord de la prévention et la sexualité.

PREVENTION : ABORD AVEC LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Dans nos sociétés, la sexualité est considérée comme une des expressions fondamentales de la personne, le bonheur en ce domaine est un facteur important de l'épanouissement. L'atteinte par le VIH représente une contrainte sur la sexualité dont les personnes ne se libèrent jamais totalement. Face à la prévention, la majorité des personnes atteintes adopte des comportements protégés mais, comme tout un chacun, les séropositifs sont faillibles et ont des difficultés à maintenir une conduite sexuelle sans risque sur le long terme. Les médecins et les professionnels de santé, de par leurs positions privilégiées auprès des personnes atteintes, doivent avoir un rôle actif dans l'information et l'accompagnement en matière de prévention personnalisée.

Constats

Recrudescence de la syphilis et des gonococcies

Les données de surveillance épidémiologique indiquent une recrudescence des gonococcies en France depuis 1998, principalement chez les homosexuels d'Ile-de-France. On assiste dans le même temps à une véritable explosion du nombre de cas de syphilis, à Paris, chez des hommes homo- ou bisexuels. La moitié des sujets ayant une syphilis est infectée par le VIH ; parmi eux, 80 % connaissent déjà leur séropositivité, depuis 6 ans en moyenne. Une augmentation des IST (infections sexuellement transmissibles) a également été observée aux États-Unis, en Grande-Bretagne, en Australie, à Amsterdam.

Actuellement, il est impossible de savoir si cette recrudescence des IST s'accompagne d'une augmentation des nouvelles contaminations VIH. Ces infections pourraient avoir été contractées lors de pratiques à moindre risque pour le VIH (pratiques oro-génitales ou ano-orales non protégées) ou lors de relations sexuelles entre partenaires de même statut sérologique pour le VIH.

Le contexte dans lequel s'inscrit ce relâchement des comportements de prévention, ne concerne pas uniquement les hommes homo- ou bisexuels. C'est aussi celui d'une infection par le VIH qui, grâce aux combinaisons antirétrovirales puissantes, est devenue une maladie chronique dans les pays industrialisés.

Enquête presse gay auprès des hommes séropositifs ayant des rapports avec des hommes (InVS 2001)

Par rapport à la situation observée en 1997, l'utilisation du préservatif pour la pénétration s'est faite, en 2000, moins fréquente dans les couples, en particulier séroconcordants négatifs et, par ailleurs, sérodifférents. De surcroît, la baisse de la prévention est la plus nette avec les partenaires occasionnels. Bien que visible

sur tout le territoire et dans de nombreux groupes, le relâchement de la prévention avec les partenaires occasionnels apparaît le plus souvent chez les Franciliens, chez les jeunes, les multi-partenaires et, plus encore, parmi les gays séropositifs. Parmi les clients réguliers des sex-clubs, des niveaux très élevés de prise de risque sont atteints.

De 1997 et 2000, des évolutions nettes s'observent également dans la fréquence des prises de risque. Certains gays semblent s'être progressivement habitués à des expositions au risque répétées et être passés, au fil du temps, de prises de risques ponctuelles (ou accidentelles) à des expositions plus fréquentes. Ce phénomène de banalisation des comportements de non-protection pourrait avoir des conséquences importantes en termes de dynamique de l'épidémie de VIH/SIDA, comme le suggère la recrudescence de la syphilis également observée.

Facteurs intervenant dans la prise de risque chez les personnes séropositives

L'apparition des nouveaux traitements a suscité des craintes parmi les acteurs de prévention et les chercheurs qui redoutent une baisse des attitudes individuelles de prévention concomitante à un affaiblissement des normes collectives de protection. Les personnes atteintes ont à faire face à l'adoption d'une conduite sexuelle sans risque et aux difficultés de son maintien sur le long terme. Quand l'activité sexuelle est maintenue, la fréquence des risques observée est très variable, toutes les recherches sur le sujet attestent de comportements sexuels à risque parmi les séropositifs.

Ces comportements sont liés à des facteurs personnels précis :

- l'**ignorance** et le **manque d'information** dans les groupes les plus démunis et parmi les jeunes séropositifs ;
- les **perceptions négatives du préservatif** ;
- les **difficultés à communiquer** sur son orientation sexuelle, sa séropositivité et les thèmes de la sexualité à moindre risque ;
- la **personnalité**, notamment le manque de confiance dans ses capacités à négocier le risque, l'attitude compulsive face à la sexualité ;
- les **états émotionnels** tels que l'anxiété, les dépressions, les sentiments de solitude et de victimisation ;
- le **mode de vie** tel que la consommation de produits qui abaissent la vigilance (alcool, drogue, psychotropes, poppers...), la multiplication des rencontres, surtout avec des partenaires anonymes, la fréquentation de certains lieux publics de drague type backrooms et les normes en vigueur dans les groupes ;
- des **épisodes de fragilité dans la vie de couple** tels que le début de la relation, la stabilité de la relation et l'abandon de la protection ou lors de l'établissement de nouvelles relations à l'extérieur du couple.

L'analyse détaillée montre :

– que l'adaptation des personnes atteintes à leur état de séropositivité et au risque n'est jamais acquise ;

– qu'elle se présente comme une succession de compromis et de transactions dont la préoccupation principale n'est pas toujours, loin s'en faut, le risque du VIH ;

– qu'elle est plus incertaine dans les moments de rupture et de fragilité affective et sociale, de deuil.

Quelques informations disponibles laissent à penser que les prises de risques seraient plus fréquentes parmi les séropositifs asymptomatiques. Ce constat trouve un écho dans la crainte de phénomènes de relâchement liés à l'amélioration de l'état de santé sous l'effet des traitements, la diminution de la charge virale et la croyance que les traitements réduisent tout risque de transmission.

L'enquête presse gay et la cohorte PRIMO montrent que les personnes séropositives rapportant des prises de risque avec des partenaires occasionnels ont le même niveau de charge virale que les autres.

Les résultats de récentes études sur l'impact de l'efficacité des traitements sur les comportements de prévention tendraient à infirmer ces prédictions pessimistes.

Quand aborder la prévention au cours d'une consultation de soin ?

Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, il est du devoir de chaque soignant d'aborder la prévention. Diverses situations peuvent être l'occasion d'aborder le thème de la prévention :

– lors des premières prises de contact, à distance de l'annonce de la séropositivité ;

– dans le contexte de couples sérodifférents, de la rencontre de nouvelle(s, eaux) partenaire(s) ou lors de l'incitation à révéler sa séropositivité aux partenaires ;

– dans le contexte de rapports sexuels avec des partenaires multiples ;

– en évoquant l'existence de la prophylaxie post-exposition sexuelle au VIH ;

– périodiquement au cours des consultations de suivi, au même titre que l'on s'enquiert du sommeil, de l'appétit, des conditions sociales ou de l'entourage affectif ;

– à la suite de l'initiation d'un traitement antirétroviral ;

– lors de la suspension d'un traitement ou/et lors des contrôles de la charge virale qui augmente sans traitement et qui accroît probablement la transmissibilité ;

– en réponse à des questions formulées directement et ayant trait à la sexualité ;

– dans le cadre de l'initiation et du suivi d'une contraception ;

– lors d'une consultation pour une infection sexuellement transmise ou pour les hépatites virales (VHC, VHB, VHA).

Comment aborder la prévention ou la réduction des risques lors d'une consultation de soin ?

Il est nécessaire que les médecins hospitaliers et/ou de ville aient une écoute autour des comportements de prévention. Des échanges ouverts peuvent être posés le plus souvent en fin de consultation. Il s'agit de procéder à un entretien pour permettre l'émergence des difficultés dans les comportements de prévention et/ou d'une demande d'aide.

L'entretien de prévention doit passer en revue :

- l'orientation sexuelle ;
- la connaissance par le(s) partenaire(s) de la séropositivité ;
- le niveau d'information sur les modes de transmission ;
- l'attitude envers les préservatifs et les autres moyens de prévention ;
- les capacités de négociation dans les situations sexuelles avec ses partenaires ;
- les facteurs surdéterminants dans les prises de risque telles que la consommation d'alcool et de drogues.

De plus, une fois par an, il faut envisager un examen clinique des organes génitaux et de l'orifice anal. Cet examen, pratiqué en position de trédélembourg, avec un spéculum et/ou un anoscope, a pour but de prévenir et/ou traiter de possibles infections urinaires ou anales, d'éventuelles IST, des problèmes dermatologiques.

Afin de répondre à des demandes plus importantes pour les personnes en traitement qui souffrent de difficultés sexuelles ayant un impact sur leur qualité de vie, leur degré d'observance thérapeutique, leur vie affective et sexuelle et leurs stratégies de prévention, **les hôpitaux doivent se doter de consultations de prévention.**

Ces entretiens avec le patient permettent d'avoir un dialogue sur le thème de ses difficultés de prévention et de mettre en place une information-conseil personnalisée (*counseling*) pressentie sur plusieurs séances.

Les intervenants engagés dans cette consultation de prévention ou amenés à conduire des entretiens de prévention doivent bénéficier d'une formation à l'écoute et aux méthodologies d'intervention brève en prévention.

Quel discours face à la réduction des risques ?

Le discours de prévention doit être simple : **seuls les préservatifs, qu'ils soient « masculins » ou « féminins », protègent du VIH et des principales IST.** Cette évidence doit être rappelée, elle est d'autant plus importante que la transmission du virus est fonction de la réceptivité du partenaire et de la charge

virale ; celle-ci augmente lors de la primo-infection, des échecs thérapeutiques, des arrêts de traitements ou en l'absence de traitement. Il n'est pas question cependant de sous-estimer les difficultés d'utiliser le préservatif dans certaines situations, c'est l'une des raisons qui amène à recommander de proposer un plan de prévention personnalisé.

- *Usage des préservatifs dans les rapports sexuels* : des contaminations VIH liées aux fellations non protégées ont été décrites dans la littérature. Ce mode possible de contamination doit être rappelé, d'autant que la transmission des IST est fréquente par ce mode de rapport, et que les IST augmentent le risque de transmission du VIH. Le patient doit également être informé qu'un doute persiste sur la possibilité de sur- ou de re-contaminations VIH lors de relations non protégées entre personnes séropositives.

L'utilisation du préservatif est le seul moyen efficace de lutter contre la contamination par voie orale. Pour le confort, des préservatifs non lubrifiés peuvent être conseillés. Il est déconseillé de se brosser les dents avant de pratiquer une fellation.

Il existe une alternative au préservatif masculin. Le préservatif féminin peut être mis en place, dans le vagin ou dans l'anus, plusieurs heures avant le rapport sexuel. Fabriqué en polyuréthane, le Fémidom[®] permet d'alterner les comportements préventifs. Il est en vente dans toutes les pharmacies, le plus souvent sur commande, son coût reste encore élevé, autour de 2 euros l'unité. L'utilisation des préservatifs n'exclut pas une réflexion avec la patiente sur la contraception (*voir Chapitre 19*).

- *Usage de drogues dures* : pour prévenir les contaminations virales, VIH, comme VHB ou VHC, il est impératif de ne pas partager le petit matériel d'injection ou d'inhalation. Cela comprend les pailles, les seringues, mais aussi les cotons ou les cuillères ou cupules. Même indication pour les pipes à Crack, lorsqu'elles sont ébréchées. Le matériel d'injection doit être à usage unique.

- *Prévention et co-infection VIH, hépatites* : une enquête récente retrouve parmi les patients séropositifs pour le VIH dans 40 % des cas l'absence de marqueurs du VHB et donc l'absence de vaccination. L'hépatite A peut se transmettre par les rapports bucco-anaux, l'évolution clinique de l'hépatite A est souvent plus sévère.

Le premier acte de prévention est le dépistage systématique du VHC et du VHB chez les personnes atteintes par le VIH. Les vaccinations dans les cas du VHB et du VHA, avec l'utilisation du préservatif et le non-échange des seringues et des pailles entre usagers de drogue sont les meilleurs modes de prévention.

- *Traitement post-exposition sexuelle ou post-partage de matériels d'injection* : le patient séropositif au VIH doit être informé de la possibilité de faire bénéficier son ou ses partenaire(s) d'un traitement post-exposition en cas de besoin. Cette possibilité ne doit pas être un motif d'abandon de la prévention.

Mise en place d'une consultation de prévention à l'intention des personnes séropositives par les professionnels formés à l'écoute et à l'intervention en prévention

Ces recommandations se basent sur les résultats des études et des expériences pilotes en France (Kiosque Info-SIDA, CHU de Nice).

• *Principaux objectifs des consultations de prévention :*

– aider les personnes séropositives à mettre en place des stratégies adaptées à leurs besoins, centrées sur la relation à l'autre, prenant en compte leur contexte de vie et en intégrant les dimensions socio-culturelles ;

– écouter les spécificités des couples sérodifférents, des jeunes homosexuels, des personnes originaires des Antilles ou de l'Afrique ;

– déplacer les prises de risque sexuel par rapport aux IST, sur des prises de risque « safer » en respectant le processus psychologique individuel de « ce qui fait jouir ».

• *Quels types d'intervention en prévention auprès des personnes séropositives ?*

– des interventions de type communautaire ou de groupe centrées sur la qualité de vie, l'environnement immédiat de la personne et la réduction du stress ;

– des interventions visant à créer des espaces d'écoute et de soutien individualisé dans lesquels la personne peut aborder à la fois le vécu de sa séropositivité, de ses traitements, de sa vie affective et sexuelle, de ses difficultés face à la prise de risque, et de ses projets.

Ces interventions sont basées sur les techniques de *counseling*, c'est-à-dire sur l'information-conseil personnalisée et se réfèrent à la littérature et aux études ayant montré l'efficacité du *counseling* en prévention.

• *Thèmes incontournables à aborder lors de consultations de prévention :*

– l'évaluation du risque réel et les informations sur les modalités de transmission des IST et de VIH, et le risque perçu ;

– le sentiment d'efficacité personnelle des patients face à l'adoption d'un comportement de prévention ;

– l'information, l'attitude envers les préservatifs et les autres moyens de prévention et les compétences dans l'utilisation (Fémidon[®], etc.), la performance perçue de l'utilisation du préservatif ;

– les compétences en communication, en négociation dans les interactions et les situations sexuelles avec les partenaires ;

– les facteurs surdéterminants dans les prises de risque (alcool, drogues) ;

– la possibilité de communiquer sur sa séropositivité VIH auprès de ses partenaires sexuels ;

– les adresses et numéros utiles ainsi que toute autre orientation vers des ressources utiles (SIDA-Info Service, sexologue, psychologue, consultation de prévention, groupes de paroles sur la prévention).

Ces thèmes feront l'objet de quelques entretiens en fonction des besoins du patient. Ces entretiens doivent permettre d'accueillir et de faciliter l'expression personnelle de la personne sur son contexte de vie, ses pratiques sexuelles,

l'impact de la maladie et des traitements. **Ces entretiens peuvent être réalisés soit dans le circuit de soins du patient soit dans des lieux externes aux soins (associatifs, libéraux).**

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, il est du devoir de chaque soignant d'aborder le thème de la prévention. • Régulièrement, il faut proposer un examen clinique des organes génitaux et de l'orifice anal afin de diagnostiquer des IST ou leurs complications. • Le discours de prévention doit être simple : <ul style="list-style-type: none"> – seuls les préservatifs, qu'ils soient « masculins » ou « féminins », protègent du VIH et des principales IST ; – les vaccinations dans les cas du VHB et du VHA, avec l'utilisation du préservatif et le non-échange des seringues et des pailles entre usagers de drogue sont les meilleurs modes de prévention ; – le dépistage systématique du VHC et du VHB est un acte de prévention. • Si la demande du patient dépasse l'offre de la consultation de prise en charge, le patient sera orienté sur une consultation de prévention spécifique avec des professionnels formés à l'écoute et à l'intervention en prévention. Cette consultation pourrait être soit dans le circuit de soin du patient, soit hors du cadre de prise en charge thérapeutique. 	

SEXUALITE : DIALOGUE AVEC LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Devant d'éventuels dysfonctionnements sexuels, les informations doivent être mises en perspective avec la vie sexuelle et affective actuelle : vie de couple, abstinence, solitude affective ou sexuelle, activité sexuelle, relations occasionnelles, relations multiples, etc.

Constats entre séropositivité et sexualité

SIDA-Info Service reçoit de très nombreux appels de personnes séropositives portant sur les problèmes de sexualité. Il s'agit le plus souvent d'hommes de plus de 30 ans et porteurs du VIH depuis plus de 15 ans. **Le moment de la sexualité est toujours celui qui vient rappeler la présence du virus** ; leur sexualité est marquée. Il faut garder en mémoire l'hétérogénéité de situations des personnes atteintes : leur vie sexuelle et affective est diverse et leurs comportements ne sont pas automatiquement déterminés par leur état de santé.

Une sexualité fortement perturbée

Parmi ceux qui maintiennent une activité sexuelle, la protection est importante, même si pour une minorité l'utilisation systématique du préservatif est problématique.

Pour les homosexuels séropositifs, il est parfois constaté un phénomène de réduction de l'activité sexuelle, tandis que d'autres attestent plutôt d'une activité sexuelle importante et d'un attachement à la pratique de la pénétration anale relativement bien protégée, mais pas toujours.

Des dysfonctionnements sexuels

Les dysfonctionnements sexuels sont fréquents dans cette population, ils peuvent être soit primitifs soit secondaires à des affections médicales qui ne sont pas toujours apparentes. La démarche diagnostique complète sera confiée à des spécialistes ; toutefois **il est du devoir du professionnel prenant en charge une personne séropositive d'assurer un diagnostic d'orientation, sur la base de quelques signes d'appel**. L'attention est éveillée :

- chez les hommes et les femmes par **la baisse brutale des performances sexuelles inexplicables** par rapport à l'histoire actuelle du sujet ;
- chez l'homme par **la baisse inexplicée de la libido et surtout la disparition des érections réflexes nocturnes et matutinales** ;

– chez la femme par **la survenue de douleurs lors des rapports sexuels et par la baisse de l'intérêt ou de la satisfaction sexuels** sans lien d'ordre psychologique.

Ces différents signes sont évocateurs de causes organiques (3 % des causes), l'orientation devrait se faire vers un urologue, un gynécologue ou un sexothérapeute.

En dehors de ces signes d'origine organique, **il s'agit d'explorer les conséquences des atteintes physiques, psychiques et sociales induites par l'infection à VIH et/ou par son traitement.** Fatigue et problèmes neurologiques liés à la pathologie, deuils répétés, réticence des partenaires lorsque le statut sérologique est annoncé, impression de perte de séduction, sentiments de colère et de dépression, peur de transmettre le virus... Ces dérèglements sont souvent liés aux épisodes dépressifs dont sont victimes les séropositifs à la suite du diagnostic.

En ce qui concerne les femmes séropositives, elles doivent faire face à une image d'elles-mêmes endommagée par l'impact de leur séropositivité sur les constructions imaginaires de la féminité.

L'usage de traitements au long cours et l'amélioration de l'état clinique n'impliquent pas forcément une amélioration de la vie sexuelle, laquelle peut être perturbée par l'impact des médicaments sur la fonction sexuelle.

Les relations sexuelles sont marquées consciemment par le fait qu'elles peuvent transmettre une maladie létale. C'est en raison d'un fort sentiment de responsabilité que nombre de séropositifs choisissent une sexualité avec des partenaires, comme eux, contaminés.

Quand aborder les thèmes de la sexualité ?

Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, en matière sexuelle, rien n'est jamais définitivement acquis, raison pour laquelle il est essentiel d'y revenir régulièrement, au moins une fois par an.

Diverses situations peuvent être l'occasion d'aborder le thème de la sexualité :

– lors des premières prises de contact, à distance de l'annonce de la séropositivité ;

– à la suite de l'initiation d'un traitement antirétroviral ou de sa suspension ;

– en cas de dysfonctionnement sexuel exprimé par le (la) patient(e) ;

– devant des troubles de l'humeur (syndrome dépressif) ou des plaintes exprimant la perte de l'estime de soi ;

– en réponse à des questions formulées directement et ayant trait à la sexualité ;

– dans le cadre de l'initiation d'une contraception ;

– lors de l'incitation à révéler à ses partenaires son infection à VIH ou à d'autres IST éventuelles.

Comment aborder la fonction sexuelle lors d'une consultation de soin ?

Il est nécessaire que les médecins hospitaliers et/ou de ville fassent un bilan régulier de la santé sexuelle de leurs patients, en dissociant les échanges autour de la « prévention » de ceux sur la « sexualité ». Il s'agit de procéder à un entretien pour permettre l'émergence d'une plainte et/ou d'une demande d'aide. Le simple fait de « pouvoir en parler » aide souvent les patients à se sentir mieux.

L'entretien doit passer en revue :

- l'environnement social et professionnel ;
- la connaissance par le(s) partenaire(s) de la séropositivité ;
- l'environnement familial et affectif ;
- l'appréciation par le/la patient(e) de la qualité de ses rapports sexuels des derniers mois par rapport aux années précédentes ;
- les troubles de dysfonctionnement de type organique ou psychosomatique.

Pour cela deux types de questions ouvertes peuvent être posées et réadaptées en fonction des mots de chacun :

Rencontrez-vous des difficultés récentes dans votre vie sexuelle personnelle ?

- troubles des érections pendant les rapports ou en dehors ;
- baisse du plaisir, voire apparition de douleurs ;
- baisse de la fréquence des rapports.

Comment vous sentez-vous dans vos relations sexuelles avec les autres ?

- sentiments de solitude ;
- sentiments de détresse ;
- difficulté de communication par rapport à la séropositivité.

Quel discours face à la sexualité des séropositifs ?

Une consultation d'orientation doit tendre à différencier les problèmes évoqués et liés au VIH, des troubles organiques et des troubles psychologiques :

- la solitude affective devenue « endémique » suite à la découverte de la séropositivité VIH ;
- la précarité sociale et financière, la perte de confiance, la peur de contaminer, les modifications corporelles, l'impossibilité d'affranchir le/la/les partenaires de sa séropositivité, les traumatismes liés à la perte d'un/une partenaire ou d'un enfant, les suites d'un divorce ou d'une séparation ;
- les effets psychogènes de la séropositivité elle-même et/ou de la prise médicamenteuse d'une polythérapie (fonction « rappel » de la présence d'une maladie sexuellement transmissible).

• Troubles de la fonction érotique

L'érotisme concerne tout ce qu'un être humain met en œuvre dans sa recherche de jouissance physique ; il est à dissocier de toute nécessité ou besoin de reproduction.

Les troubles concernent le plus souvent les couples qui ont à gérer le risque de transmission du VIH lors de l'expression de la sexualité :

- les mésententes conjugales ;
- l'amenuisement de l'excitabilité ;
- les habitudes du couple, l'âge, les difficultés à articuler accompagnement amoureux et redécouverte sensuelle de l'autre, épuisement de l'activité fantasmatique...

Les troubles peuvent être liés à la personne et à sa séropositivité au VIH :

- la culpabilité d'être infecté ;
- la rupture d'imaginaire sexuel.

En fonction des demandes du patient, il est recommandé de lui faire prendre conscience qu'une assistance chimique à l'érection ne pourra avoir un effet durable sur la sexualité sans un travail concomitant, de l'ordre de la parole, autour des attentes affectives et érotiques liées à une prescription médicamenteuse comme dans le cas des antidépresseurs ou anxiolytiques, d'où la nécessité de consulter un « spécialiste ».

Il est bon de rappeler que les médicaments de type Viagra® ne provoquent pas de stimulation sexuelle, mais ne font que favoriser l'intensité de la réponse pénienne au désir sexuel (libido) et que la stimulation sexuelle reste indispensable. Rappelons que par ailleurs, la prise de Viagra® provoquant un relâchement artériel et une baisse de la pression sanguine contre-indique l'absorption d'antihypertenseurs (dérivés nitrés en particulier) et les produits de type « poppers » (nitrite d'amyle). De même il faudra être très vigilant aux interactions avec le kétoconazole (antifongique), l'érythromycine (antibiotique), le cimétidine (anti-ulcéreux) et les antiprotéases qui tous peuvent provoquer un « surdosage » en Viagra® par inhibition du cytochrome P450 3A4.

Comment orienter les patients ayant des troubles de la fonction sexuelle ?

Les professionnels prenant en charge les séropositifs doivent se former à l'écoute de l'intimité du patient pour, avec un minimum de questions, savoir repérer les problèmes éventuels et orienter si besoin, tout en respectant la sexualité de chacun et facilitant l'expression des problèmes liés à la jouissance. Le diagnostic d'une plainte sexuelle doit amener à réorienter vers :

- des sexologues, médecins ou non-médecins diplômés d'un DU de sexologie et articulant la « cure » autour de la réparation au présent des troubles érotiques rencontrés par le couple ;

- des sexothérapeutes, médecins diplômés en sexologie qui recherchent prioritairement une réparation «chimique » en réponse aux troubles organiques évoqués par une personne ;
- des urologues ou des gynécologues si un problème d'organe est suspecté ;
- des psychologues ou des psychothérapeutes : si des troubles psychologiques semblent liés au cadre de vie même de la personne et à son passé.

Il convient donc que chaque praticien organise au préalable un réseau de professionnels compétents pour pouvoir orienter les patient(e)s. De même que des vacations en psychologie, nutrition, existant déjà, il est recommandé que des consultations spécifiques sur la prise en charge des troubles sexuels puissent être mises en place dans le circuit de soin ou en dehors de celui-ci.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • Au cours de la prise en charge d'une personne séropositive, en matière sexuelle, rien n'est jamais définitivement acquis, raison pour laquelle il est essentiel d'aborder le sujet au moins une fois par an. • Le moment de la consultation doit permettre un bilan de la santé sexuelle du patient, en dissociant les échanges autour de la « prévention » de ceux sur la « sexualité », • Le professionnel de santé doit organiser au préalable un réseau de professionnels compétents vers qui pouvoir orienter les patients. • Des consultations spécifiques de prise en charge des troubles sexuels doivent être mises en place dans le circuit de soin ou en dehors de celui-ci. 	

BIBLIOGRAPHIE

Prévention

- ADAM P. Enquête Presse gay 2000. InVS, Saint-Maurice 2001. Site Internet.
- Anonymous. Increases in unsafe sex and rectal gonorrhea among men who have sex with men. San Francisco California. MMWR 1999 ; 48 : 45-48.
- BOUHNICK A.D., MOATTI J.P., VLAHOV D. et al. Highly Active Antiretroviral treatment (HAART) does not increase sexual risk behavior among French HIV infected injecting drug users. J Epidem Community Health. À paraître.
- CREPAZ N.L., MARKS G. Towards an understanding of sexual risk behavior in people living with AIDS : a review of social, psychological, and medical findings. AIDS 2002 ; 16 : 135-149.
- DELOR F. Séropositifs. Trajectoires identitaires et rencontres du risque. Paris, L'Harmatan coll. « Logiques sociales », 1997.
- DE VROOME E.M.M., DE WIT J.B.F., STROEBE W. et al. Sexual behavior and depression among HIV-positive gay men. AIDS and Behavior 1998 ; 2 : 137-149.
- DUKERS N.H.T.M., GOUDSMIT J, DE WIT J.B.F., et al. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2001 ; 15 : 369-378.
- FASSIN D. SIDA et immigration. Une politique de santé publique. Deuxième Conférence Européenne sur les Méthodes et les Résultats des Recherches en Sciences Sociales sur le SIDA, Paris, 1998, Session de synthèse : Populations vulnérables et situations de vulnérabilité, présentation orale.
- GOULET V., SEDNAOUI P., MASSARI V. et al. Confirmation de la recrudescence des gonococcies en France depuis 1998. BEH 2001 ; 14 : 61-63.

- LERT F. Advances in HIV treatment and prevention : should treatment optimism lead to prevention pessimism ? AIDS Care 2000 ; 6 : 745-755.
- MILLER M., MEYER L., BOUFASSA F. et al. Sexual behavior changes and protease inhibitor therapy. AIDS 2000 ; 14 : F33-F39.
- MOREAU-GRUET F., COCHAND P., VANNOTTI M. et al. L'adaptation au risque VIH/SIDA chez les couples homosexuels. Rapport de recherche à la Commission de contrôle de la recherche sur le SIDA et à l'Office fédéral de la santé publique n° 957 238. Lausanne, Institut Universitaire de médecine sociale et préventive, 1997.
- ROTILY M. Une revue de la littérature sur les pratiques à risque en milieu carcéral. In L'infection à VIH en milieu carcéral : épidémiologie, prévention, aspect éthiques et juridiques. Marseille. Marseille, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur 1997 : 5-12.
- SCHILTZ M.A., SANDFORT T. HIV-positive people, risk and sexual behaviour. Sc Med 2000 ; 50 : 1571-1588.
- TOURETTE-TURGIS. Les besoins spécifiques en prévention des personnes séropositives. In : Comment mettre en place une consultation d'observance, guide pratique. Éditions Comment Dire, 2002 (sous presse).

Sexualité

- CATALAN J., ed. Mental Health and HIV infection. Psychological and Psychiatric Aspects. London, UCL Press 1999.
- CRAWFORD J., LAWLESS S., KIPPAX S. Positive Women and Hetero-sexuality : Problems of Disclosure of Serostatus to Sexual Partners. AGGLETON P., DAVIES P., HART G. (eds.) AIDS : Activism and Alliances. London, Taylor & Francis 1997 : 1-14.
- DE VROOME E.M.M., DE WIT J.B.F., STROEBE W. et al. Sexual behavior and depression among HIV-positive gay men. AIDS and Behavior 1998 ; 2 : 137-149.
- SCHILTZ M.A., SANDFORT T. HIV-positive people, risk and sexual behaviour. Sc Med 2000 ; 50 : 1571-1588.
- THERY I. « Une femme comme les autres » séropositivité, sexualité et féminité. In Séropositivité, vie sexuelle et risque de transmission du VIH. Paris, ANRS 1999 : 113-136.

Infection par le VIH dans les départements français d'Amérique

EPIDEMIOLOGIE

Les départements français d'Amérique (DFA) se situent dans les Caraïbes (îles de la Martinique et de la Guadeloupe) et au nord-est du continent sud-américain (Guyane française). Les populations de la Guadeloupe et de la Martinique sont respectivement de 480 000 et 460 000 habitants ; la population de la Guyane française actuellement estimée à 200 000 habitants est caractérisée par un essor démographique important.

La situation épidémiologique de l'infection par le VIH dans les DFA est préoccupante. Ces départements se situent dans la région des Caraïbes et des Guyanes déjà très touchée par la pandémie du VIH et dont certains pays (Haïti, Bahamas, Guyane) ont des taux de séroprévalence comparables à certains pays d'Afrique subsaharienne [1]. Le taux d'incidence des cas de SIDA par million d'habitants entre le 1^{er} octobre 2000 et le 30 septembre 2001 dans les DFA est un des plus élevés de France [2] (477,1 en Guyane, 137,3 en Guadeloupe, 81,3 en Martinique, 125,6 à Paris). La prévalence de l'infection par le VIH chez la femme enceinte augmente fortement en Guyane (de 0,9 % en 1994 à 1,6 % en 2000) [3].

Il existe un gradient dans la progression de l'épidémie par le VIH dans les DFA ; la Martinique est le département le moins touché, la Guadeloupe proprement dite occupe une place intermédiaire. Les régions les plus touchées sont la Guyane et la partie française de l'île de Saint-Martin en Guadeloupe. En Guyane, on observe en particulier un développement récent de l'épidémie à la frontière du Surinam sur le fleuve Maroni. Dans cette région, le nombre de grossesses chez les mères contaminées par le VIH augmente depuis quelques années de façon importante (1,7 % des accouchements).

Le mode de transmission prédominant est hétérosexuel. L'enquête ACSAG (analyse des comportements sexuels aux Antilles-Guyane) menée en 1993 dans

les DFA [4] a montré la persistance de conduites sexuelles à risque caractérisées par un multipartenariat « traditionnel », des relations fréquentes avec des prostituées et un faible niveau d'utilisation des préservatifs masculins. La maîtrise de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles, cofacteur important de transmission hétérosexuelle du VIH, est loin d'être acquise, comme le montre la résurgence d'une épidémie de syphilis en Guadeloupe en 2001.

DEPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Le dépistage de la séropositivité VIH se fait globalement tardivement au cours de l'infection et une proportion importante de patients est dépistée à l'occasion d'un événement classant dans le SIDA. En Guyane, ce chiffre chez les patients étrangers était de 56 % [5]. Ce phénomène important ne permet pas une prise en charge précoce des patients et favorise le développement de l'épidémie dans les DFA.

Le dépistage est rendu difficile par une représentation de la maladie et par une perception du risque lors des rapports sexuels propre à chaque groupe socio-culturel (créoles, haïtiens, bushnengue en Guyane...). Les motifs pour se rendre à une consultation de dépistage du VIH peuvent donc être très différents de ceux observés en France métropolitaine. Ainsi, dans le groupe de population bushenengue du fleuve Maroni, la promotion de l'usage du préservatif peut être interprétée comme une tentative de limitation des naissances voulue et imposée de l'extérieur à leur communauté.

Dans les DFA et en particulier en Martinique où une étude approfondie a été réalisée sur ce sujet, la population des hommes de plus de 40 ans [6] ne considère pas prendre de risques et a très peu accès au dépistage, notamment en médecine de ville.

Dans certaines régions (Guyane, île de Saint-Martin), il existe une importante population de migrants d'origines diverses, quelquefois en situation irrégulière et dont l'accès au dépistage précoce reste difficile. La proportion des patients originaires d'Haïti consultant au centre de dépistage anonyme et gratuit de Cayenne n'est que de 7% [5] alors qu'ils représentent 15 % de la population générale. La dépendance financière des femmes vis-à-vis de leur partenaire masculin, notamment chez les migrants, est un problème important qui rend souvent difficile une démarche commune de dépistage de l'infection par le VIH. Ainsi, une femme sans revenus, se sachant contaminée, ne révélera pas son statut à son partenaire et/ou ne proposera pas de protection par préservatif, de crainte d'être abandonnée sans ressources.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Le standard des soins est très proche de celui de la France métropolitaine, alors que les pays limitrophes aux DFA n'ont souvent qu'une prise en charge très limitée à proposer aux patients infectés par le VIH. Les problèmes rencontrés

dans les DFA sont la prise en charge des exclus sociaux, les difficultés d'accès aux soins pour les migrants en situation irrégulière, la prise en charge des enfants et enfin le mode de recours aux thérapeutiques traditionnelles.

Pour l'ensemble des DFA, il existe effectivement des difficultés d'accès aux soins pour les exclus sociaux et les marginaux, en particulier les personnes ayant des conduites addictives (crack, alcool) ou atteints de psychose chronique décompensée. Les difficultés d'accès aux soins chez les migrants sont importantes [7]. La situation des sans-papiers s'est améliorée depuis la promulgation des lois permettant d'obtenir un titre de séjour pour soins [8]. Cependant, pour un certain nombre d'étrangers en situation irrégulière et en grande précarité, les situations peuvent être complexes et nécessiter une coopération étroite avec les autorités préfectorales afin d'éviter leur expulsion.

Les difficultés d'accès aux soins ont des conséquences sur l'observance et donc sur l'efficacité des thérapeutiques. En Guyane, Guadeloupe et Martinique en 2001, respectivement 31, 26 et 30 % des patients traités de la file active ont moins de 200 lymphocytes T CD4. De même, en ce qui concerne la charge virale, respectivement 43, 42 et 69 % des patients traités de la file active ont moins de 500 copies d'ARN-VIH plasmatique.

Le recours aux thérapeutiques traditionnelles peut être très fréquent ; il est estimé à 72,8 % des patients VIH suivis en Guyane [9]. L'existence d'interactions déjà décrites avec les antiprotéases (millepertuis-indinavir) pose le problème général des interactions thérapeutiques avec les pharmacopées traditionnelles, sur lesquelles peu de travaux sont actuellement disponibles.

Il existe encore des difficultés dans la prise en charge des enfants liés au décès ou à l'état avancé de l'infection par le VIH de leur mère. Des éléments d'ordre socio-culturel peuvent également interférer avec l'observance thérapeutique, qu'il s'agisse de la prévention de la transmission materno-fœtale ou du traitement de l'enfant contaminé. L'absence de structures d'hospitalisation à domicile dans certains DFA et la disparition d'associations comme Sol en Si rendent impossible une prise en charge correcte des enfants quand les parents sont absents ou défaillants dans l'administration des traitements.

TRANSMISSION MERE-ENFANT

Du fait de la prépondérance du mode de transmission hétérosexuel, la transmission mère-enfant est un problème crucial dans les DFA. Certaines régions comme la Guyane et l'île de Saint-Martin sont particulièrement concernées. En 2001, le nombre d'accouchements de mères infectées par le VIH étaient en Guyane, Guadeloupe et Martinique respectivement de 74, 41 et 13, soit 1,7 %, 0,6 %, et 0,2 % des accouchements réalisés dans ces trois départements.

Le protocole de prévention de la transmission verticale de l'infection par le VIH, consensuel en France métropolitaine, est disponible dans les DFA. Les difficultés rencontrées concernent la précocité du dépistage du VIH au cours de la

grossesse, l'accès de toutes les mères au protocole de prévention et l'acceptabilité de la césarienne.

Le dépistage de l'infection par le VIH en cours de grossesse reste encore insuffisant [10]. L'infection par le VIH d'un certain nombre de mères n'est découverte qu'au moment de l'accouchement. Le problème de l'anonymat est essentiel ; certaines mères, par souci de confidentialité, évitent d'être suivies par des médecins référents VIH en obstétrique et accouchent dans des établissements où elles n'ont pas été suivies.

Le protocole de référence est l'ACTG 076 avec césarienne programmée. Dans certains DFA et notamment en Guyane, le protocole ne peut pas être appliqué pour toutes les mères [11]. Le retard au dépistage peut entraîner sa mise en route tardive ou son absence chez la mère. Ainsi en Guyane sur la période 1998-2000, seulement 70 % des mères ont bénéficié du traitement pré-partum et 77 % du traitement per-partum [11].

Certaines mères arrivent à l'accouchement sans suivi de grossesse et sans test VIH ; il faut dans cette situation pratiquer des tests rapides et proposer une thérapeutique de sauvetage par l'association zidovudine-névirapine. La pratique de la césarienne peut être mal comprise et rejetée par certains groupes socioculturels ; le fait de la programmer peut aboutir à perdre la mère de vue et à compromettre la réalisation complète du protocole de prévention. Chez ces mères, le protocole thérapeutique standard avec césarienne peut être remplacé par un trithérapie afin d'obtenir une charge virale inférieure à 50 copies à l'accouchement. Le pourcentage de mères ayant recours à l'allaitement maternel est très faible ou nul, puisque la montée de lait est systématiquement inhibée en post-partum (*voir Chapitre 17*).

SPECIFICITES CLINIQUES DE L'INFECTION

Dans les DFA, il existe quelques particularités cliniques au cours de l'infection par le VIH. Certaines infections opportunistes sont plus fréquentes en Guyane qu'en Martinique et en Guadeloupe ; c'est le cas notamment de la tuberculose pulmonaire et de l'histoplasmosse. En Guyane, l'histoplasmosse a été en 1998 l'infection opportuniste la plus fréquente, et certaines années, elle est la deuxième pathologie opportuniste par sa fréquence. En Martinique et en Guadeloupe, la toxoplasmose a une fréquence relativement plus importante que celle de la pneumocystose. Il existe peu de cas de tuberculose à bacilles résistants dans les DFA.

Un problème commun à tous les DFA est la dengue endémo-épidémique dont le diagnostic différentiel est difficile avec celui de la primo-infection VIH ou d'un syndrome d'hypersensibilité. Il faut noter qu'il n'y a pas plus de formes graves de dengue chez les patients infectés par le VIH et qu'elle provoque comme les autres viroses une augmentation transitoire de la charge virale plasmatique.

Des études menées sur l'association entre l'infection par le VIH et d'autres pathologies infectieuses comme le paludisme, la lèpre, la donovanose et la

leishmaniose cutanée n'ont pas montré d'aggravation du pronostic de l'infection par le VIH [12].

Parmi les virus associés au VIH, on constate une prévalence de l'hépatite C plus faible qu'en France métropolitaine (0,05 % en Guyane parmi les donneurs de sang sur la période 1995-1998). La présence de l'antigène HBs chez les patients suivis en 2001 varie entre 3 et 5 % suivant les centres. Des co-infections par le VIH et le HTLV-1 sont observées du fait de la prévalence de l'infection par le HTLV-1 estimée à 8 % en Guyane [13]. Le rôle du HTLV-1 dans la progression de l'infection par le VIH reste encore discuté ; une étude menée sur une cohorte de patients suivis en Guyane constate une augmentation du risque de décès chez des patients au stade SIDA co-infectés par le HTLV-1 [14].

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Les DFA et la Guyane française en particulier, sont des départements à forte prévalence de l'infection par le VIH. La transmission hétérosexuelle y est prédominante.• Le retard au dépistage du VIH et les difficultés d'accès aux soins sont, principalement pour les populations étrangères, à l'origine d'une forte proportion de SIDA inauguraux.• De nombreuses femmes enceintes contaminées par le VIH ignorent leur infection jusqu'à leur accouchement, compromettant les résultats de la prévention de la transmission verticale.• Les comorbidités particulières aux DFA et à la Guyane sont l'histoplasmosse et l'infection par HTLV-1. <p><i>Il est recommandé de :</i></p> <ul style="list-style-type: none">– développer des programmes de réduction des risques sexuels au sens large, adaptés aux populations en situation de précarité (migrants, exclus sociaux) et aux populations géographiquement isolées sur les fleuves de Guyane ;– poursuivre la réalisation d'études sur les connaissances, attitudes et comportements dans les pratiques sexuelles vis-à-vis de l'infection par le VIH ;– mettre en place des campagnes originales de promotion du dépistage du VIH adaptées aux groupes socio-culturels, aux migrants et aux personnes en situation d'isolement géographique. Promouvoir le dépistage de l'infection par le VIH en médecine de ville ;– favoriser l'accessibilité aux soins des patients isolés ou dans une situation de précarité (migrants, toxicomanes, sans domicile, populations des fleuves de Guyane) à travers la médiation culturelle, un renforcement des structures publiques et une coopération accrue des services de santé de l'état avec les autorités préfectorales ;– développer des programmes de recherche sur les interactions entre les traitements traditionnels et les thérapeutiques de l'infection par le VIH afin d'en étudier les bénéfices possibles et de déceler les associations à risque ;– améliorer le dépistage du VIH au cours de la grossesse ; favoriser le	

développement d'un réseau ville-hôpital pour le suivi des mères ; développer la médiation culturelle en santé afin d'informer les futures mères ; – améliorer l'information des médecins généralistes concernant le diagnostic différentiel entre la primo-infection VIH et la dengue ; promouvoir des études de recherche clinique et épidémiologique sur les infections opportunistes spécifiques des zones tropicales et notamment l'histoplasmosse.	

BIBLIOGRAPHIE

1. Caribbean Epidemiology Center. 2000 Surveillance Report of HIV/AIDS/STD in English-Speaking Caribbean Countries and Suriname. Port of Spain, CAREC 2001.
2. Direction Générale de la Santé. Surveillance du SIDA en France. BEH 2001 ; 47 : 207-213.
3. SOBESKY M. et al. Rapport d'activité du CISIH Guyane 2000. Cayenne, 2001.
4. GIRAUD M., GILLOIRE A. Analyse des comportements sexuels aux Antilles et en Guyane. ANRS 1994.
5. GRAVERIAU C. Le dépistage de l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine au service de dermatologie du centre hospitalier de Cayenne. Thèse pour le doctorat en médecine. Faculté de médecine de Marseille. Décembre 2001.
6. HALPHEN S. Le dépistage du VIH en Martinique : des pratiques médicales aux comportements des populations. Thèse pour le doctorat de démographie. Université Paris X Nanterre, Département de Sociologie. Septembre 2000.
7. COUPPIE P., CLYTI E., EL GUEDJ M. et al. Social factors associated with bad follow-up in HIV + patients in French Guiana. XIII International AIDS Conference 2000, MoPeD2648.
8. COUPPIE P., SOBESKY M., VERSAPUECH J. et al. Populations immigrées et infection par le VIH : influence des mesures de régularisation pour soins sur le VIH et l'observance. X^e Journées Inter-CISIH Antilles Guyane Pointe à Pitre (Guadeloupe) 2001.
9. COUPPIE P., BISSUEL F., SOBESKY M. et al. Traditional medicine, HAART and HIV infection, a prevalence study in French Guiana. XIV International AIDS Conference 2002, WePeB5894.
10. CARDOSO T., KAZANJI M., MAGNAN F., et al. Risk factors for HIV-1 infection among pregnant women in french guiana. J Acquir Immune Defic Syndr 1997, 2 : 177-179.

11. SOBESKY M., MAGNIEN C., ZOCCARATO A.M. et al. Femme enceinte et infection VIH en Guyane Française. Xes Journées Inter-CISIH Antilles-Guyane. Pointe à Pitre (Guadeloupe) 2001.
12. COUPPIE P., PRADINAUD R., CLYTI E. et al. Leishmaniose cutanée et infection par le VIH : étude de 14 observations en Guyane. Colloque Scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur et Instituts Associés. Remire (Guyane) 2000.
13. PLANCOULAIN S., BUIGUES R.P., MURPHY E.L. et al. Demographic and familial characteristics of HTLV-I infection among an isolated, highly endemic population of African origin in French Guiana. *Int J Cancer* 1998 ; 76 : 331-336.
14. SOBESKY M., COUPPIE P., PRADINAUD R. et al. Co-infection par VIH et HTLV I et survie au stade SIDA. *Presse Med* 2000 ; 29 : 413-416.

Migrants/Étrangers et VIH

Le terme « migrant » ne préjuge en rien des raisons profondes (améliorer ses conditions de vie et celles de sa famille, fuir la persécution, étudier, se soigner) ou du type de migration (saisonnier ou durable, familial ou non, demande d'asile). Les termes « immigré » (arrivée, établissement dans une société d'accueil) ou « émigré » (départ, abandon d'une société d'origine) illustrent le double point de vue de la migration, la persistance du lien entre le « ici » et le « là-bas ».

À travers une histoire personnelle et un processus dynamique d'interaction avec l'environnement social, où l'individu n'est pas dépourvu de marge de manœuvre, chaque « migrant » s'élabore une identité multidimensionnelle.

Cependant, les catégories épidémiologiques (nationalité étrangère/nationalité française) et le terme « migrant » utilisés par les acteurs de santé en France obèrent les trajectoires individuelles des personnes et alimentent au passage l'idée d'une infection d'origine étrangère. Le terme « migrant » désigne en effet plus spécifiquement en France « le travailleur originaire d'une région peu développée [...] expatrié pour trouver un travail mieux rémunéré » (*Le Robert*, édition 1995) et fait écho aux relations historiques de domination avec d'anciennes colonies.

Or, mettre en place une relation d'aide au cours d'un dépistage, prendre en charge une personne étrangère vivant avec le VIH, c'est appréhender les circonstances, les motivations, les opportunités (réseaux familiaux, associations de soutien) et les difficultés (analphabétisme, situation administrative) liées à sa migration. Instaurer une relation de confiance thérapeutique, c'est se mettre en position d'échanger des codes de sa propre culture. C'est aussi s'interroger sur ses propres représentations du « migrant/étranger » : beaucoup de « migrants » sont de nationalité française, ou n'ont jamais migré (immigrés dits « de deuxième génération ») et certains étrangers ont pu être contraints à l'exil.

Au-delà des différences culturelles, c'est à ce prix seulement qu'un partenariat thérapeutique peut vraiment se constituer entre « soignant et soigné ».

En matière de lutte contre le SIDA, la prévention et la prise en charge se limitent souvent à l'utilisation d'outils d'éducation à la santé ou à l'administration d'un traitement, qui ne questionnent pas les transformations à l'œuvre dans la société et la participation des individus concernés à la vie de la cité. Les

contradictions révélées par le SIDA au sein des « communautés » d'immigrés doivent pourtant être affrontées et la nécessité d'une médiation interindividuelle ou d'animations collectives prend alors tout son sens.

Certaines situations administratives, sociales et économiques difficiles des personnes migrantes/étrangères vivant avec le VIH illustrent bien les inégalités liées à l'immigration, parfois aggravées par la méconnaissance du cadre juridique et social des professionnels de santé et du social en France. Les comportements qui en découlent parfois (vie recluse par peur d'être expulsé, usurpation d'identité pour être soigné, etc.) entraînent un retard dans la prise en charge de ces patients et un suivi médical inadapté et parfois inefficace.

Le maintien sur le territoire français de personnes confrontées à des situations administratives inextricables, au cours desquelles seul leur accès aux soins est possible, sans qu'aucun moyen ne soit prévu pour leur assurer des conditions de vie dignes (à commencer par le logement et l'emploi), soulève les limites du dispositif légal en vigueur. La « double peine » (prison assortie d'une interdiction de territoire), représente à l'extrême l'élimination du corps indésirable de l'étranger.

Ces situations reflètent une absence de réflexion sur les fondements éthiques de l'accueil des étrangers et sur les valeurs qu'une société entend défendre. Les professionnels du domaine social et de la santé doivent s'intéresser à la dynamique des projets migratoires : les échanges sont ainsi amenés à s'ouvrir au-delà du seul cadre sanitaire et social français.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie de l'infection à VIH en France est marquée depuis quelques années par l'augmentation du nombre des cas chez les étrangers, mais les outils épidémiologiques utilisables sont imparfaits pour chiffrer avec précision cette augmentation (Figure 23-1).

Parmi les nouveaux cas de SIDA déclarés entre 1995 et 2001 (InVS), 15 % concernent des patients de nationalité étrangère, alors que les étrangers ne représentaient que 6 % de la population générale française en 1999. La baisse globale observée depuis 1995 est moindre chez les personnes étrangères. On observe même une augmentation des nouveaux cas déclarés depuis 1999 avec une proportion d'étrangers passant de 14 % en 1995 à 27 % en 2000. Celle-ci est particulièrement élevée pour les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (+ 46 % entre 1998 et 2000) et des Caraïbes (+ 54 %).

Quelque 72 % des patients étrangers ayant fait l'objet d'une déclaration sont domiciliés en région parisienne. En Ile-de-France, ceux-ci représentent 21,3 % de l'ensemble des cas cumulés pour la période 1978-juin 2001. L'incidence annuelle s'est progressivement accrue pour atteindre 46,4 % en 2000. Les départements où sont enregistrés le plus de nouveaux cas de SIDA chez les étrangers sont la Seine-St-Denis et Paris.

Figure 23-1 Évolution du nombre de cas de SIDA chez les étrangers selon la nationalité et l'année de diagnostic.

Parmi les patients africains (en particulier d'Afrique centrale et de l'ouest), la proportion de femmes est en très forte hausse (+ 121 %), alors que celle des hommes est stable (+ 4 %). En revanche, l'augmentation est plus homogène chez les patients américains (+ 45 % chez les femmes, + 68 % chez les hommes) originaires en grande majorité des Antilles ou de la Guyane (*voir Chapitre 22*). Leur mode de contamination est majoritairement hétérosexuel.

Les étrangers originaires d'Afrique du Nord, contaminés plutôt par usage de drogue intraveineuse (environ 45 %), sont aussi lourdement touchés, mais la réduction du nombre de nouveaux cas de SIDA parmi eux est comparable à celle observée dans la population française.

Parmi les étrangers, la découverte de l'infection par le VIH est plus souvent tardive, au moment du diagnostic de SIDA (42 % versus 22 % chez les français, source InVS 2000). Cependant, la mortalité liée au SIDA est équivalente lorsqu'on compare patients étrangers et patients français.

Dans l'enquête périnatale française (EPF) colligeant plus de 70 % des grossesses chez des femmes infectées par le VIH en France, les femmes dépistées séropositives pour le VIH au moment de la grossesse sont plus souvent étrangères, originaires d'Afrique du Nord (27 %), d'Afrique subsaharienne (43 %) ou des Antilles-Guyane (21 %) que françaises et métropolitaines (32 %). Le dépistage de l'infection par le VIH demeure plus tardif chez les femmes originaires d'Afrique du Nord (59 %), d'Afrique subsaharienne (48 %) ou des DFA (67 %) que chez les françaises métropolitaines (32 %). Lorsqu'elles sont étrangères, les femmes enceintes infectées par le VIH ne semblent pas pour autant avoir un moindre accès à une prophylaxie de la transmission mère-enfant conforme aux recommandations actuelles en France (chiffres 2000, INSERM U569, M.-J. Mayaux).

Environ 1 % des demandeurs d'asile en France (principalement réfugiés d'Afrique centrale) (Source COMEDE 2001) sont infectés par le VIH. D'autres sources d'information indirecte (proportion des titres de séjour délivrés pour une infection par le VIH, renseignements sur l'aide médicale d'état, DMI-2, analyse des files actives de patients suivis dans les services, etc.) pourraient permettre d'affiner les données épidémiologiques dans cette population mais ne sont pas disponibles. L'enquête actuellement conduite par l'InVS dans la région parisienne auprès des patients étrangers infectés par le VIH suivis en France devrait permettre de mieux connaître cette population.

La croissance rapide de la pandémie liée au VIH dans les pays d'Europe de l'Est fait craindre une augmentation significative de ces ressortissants parmi les migrants/étrangers infectés par le VIH dans les années à venir en France. Il n'y a pour le moment aucune étude épidémiologique spécifique à cette population.

SPÉCIFICITÉ DES MIGRANTS/ÉTRANGERS FACE AU VIH-SIDA

Le manque de données sur la santé des étrangers et des immigrés en France reflète des inégalités préoccupantes en matière d'accès aux soins : inégalités en matière de dépistage (plus tardif) et inégalités d'accès aux traitements (moindre). Cette carence empêchant d'identifier les déterminants de ces inégalités a eu pour conséquence de renforcer les stéréotypes et les positions culturalistes de certains soignants et acteurs de la lutte contre le SIDA. Les obstacles culturels à la prévention et l'observance sont ainsi souvent mis en avant pour expliquer le faible recours des personnes d'origine étrangère au système de soins. Cependant, les résultats des études mises en place depuis quelques années dans certains services hospitaliers ne mettent pas en évidence de différence significative en matière d'observance entre patients étrangers et patients français (Études IPPOTHES 1999 et 2002).

Les spécificités et inégalités dans l'accès au dépistage et aux soins pourraient être expliquées par :

- un faible recours par les structures de soins à l'interprétariat professionnel proposé aux patients ;
- des difficultés liées au « statut d'étranger » des patients. Depuis 1998, les personnes malades du SIDA en situation irrégulière sont régularisables. Or il existe une grande disparité quant à l'application de la loi entre les préfectures, ce qui retarde l'obtention d'un titre de séjour avec autorisation de travail et empêche l'accès à un emploi, ou à certaines aides et prestations sociales. Cet état de fait aboutit à une situation paradoxale où la personne malade peut se « soigner », mais n'a aucun moyen de subvenir à ses besoins (logement, nourriture), alors que la précarité économique a été par ailleurs clairement identifiée comme un déterminant de l'observance des traitements ;
- les difficultés sociales et économiques des migrants/étrangers touchés par le VIH ont pour conséquence leur sur-représentation au sein des personnes en situation de précarité. Chômage et exclusion sont particulièrement fréquents. La maladie renforce ces vulnérabilités et ces inégalités ;
- une accessibilité au logement difficile, certains appartements de coordination thérapeutique (ACT), et hôtels sociaux vont jusqu'à exclure les personnes sans autorisation de travail ou aux revenus limités ;
- des obstacles culturels propres au système de santé français : les dimensions socioculturelles de la maladie et de l'accès aux soins sont rarement prises en compte en l'absence de formation des soignants dans ce domaine. Ceci contribue souvent à cantonner les étrangers dans des structures spécifiques comme les consultations de « précarité » ou d'ethnopsychiatrie ;
- une préoccupation vis-à-vis des proches restés au pays et « malades », avec pour conséquence le partage des traitements ;
- chez les demandeurs d'asile, le traumatisme engendré par la découverte d'une infection par le VIH exacerbe des situations de souffrance liées aux

conséquences de la détention, des tortures, de la clandestinité et de l'exil¹. Depuis la suppression, en 1991, de leur droit au travail, ces exilés doivent survivre avec une allocation « d'insertion » de 180 € mensuels limitée à 12 mois. Certains attendent une réponse à leur demande de statut de réfugié pendant 3 ou 4 ans. Aucune ressource légale n'est accessible aux demandeurs d'asile « territorial », statut créé en 1998.

PRÉVENTION

Face à une vision universaliste de la prévention, ne correspondant pas à la diversité des populations migrantes, à leurs attentes et à leurs environnements, une nouvelle dynamique associative a récemment émergé. Elle va au devant des personnes étrangères, dans des lieux de convivialité très divers et leur permet de prendre le temps nécessaire pour se raconter et confronter leurs parcours au risque VIH/SIDA.

En complémentarité des initiatives du monde associatif, il est fondamental que la prévention des IST soit abordée avec les migrants/ étrangers dans tous les services de soins primaires auxquels ils (elles) ont recours : services hospitaliers, PMI, centres municipaux de santé, etc. L'accès aux messages de prévention délivrés dans un cadre médical nécessite qu'un climat de confiance soit établi dans toutes les structures sanitaires et sociales : le rôle des personnels d'accueil ou administratifs est fondamental. Repousser une consultation médicale, la limiter aux seuls cas d'urgence, ou demander des pièces administratives complexes, peut conduire une personne étrangère à renoncer à une démarche de dépistage. Favoriser l'accès des personnes étrangères aux démarches de prévention et de dépistage précoce, c'est aussi garantir la simplicité et la sécurité des droits sociaux et le respect de la confidentialité. Ainsi, le décalage constaté en terme de découverte tardive du statut sérologique entre population étrangère et française pourrait, dans une certaine mesure, être réduit.

Certains thèmes doivent être abordés lors des entretiens pour une meilleure efficacité des actions de prévention secondaire :

- les relations extra-conjugales et la polygamie : sans jugement moral et dans une démarche ouverte d'écoute par rapport à ces situations, dans le but de réduire les risques de diffusion de l'infection ;
- le dépistage du conjoint et/ou des partenaires sexuels : il doit être systématiquement proposé, même si cela peut être parfois délicat à formuler ;
- la sérodifférence, la sexualité et les comportements sexuels dans les couples : ces questions sont souvent récurrentes dans les couples qu'ils soient

¹L'asile « conventionnel » correspond au statut de réfugié que les pays signataires de la convention de Genève doivent reconnaître chez « toute personne [...] craignant avec raison d'être persécutée du fait de sa race, de sa religion, de sa nationalité, de son appartenance à un certain groupe social ou de ses opinions politiques ».

migrants/étrangers ou non. S'il est moins difficile d'envisager une protection dans des relations extra-conjugales, il s'avère souvent plus complexe d'en parler dans le couple. Ouvrir une discussion sur la sexualité et faire cheminer une réflexion sur l'usage des préservatifs masculins et/ou féminins dans ces couples est pourtant capital. Cela demande du temps, une disponibilité d'écoute et un accompagnement au long cours (*voir Chapitre 21*) ;

– le désir de maternité des femmes migrantes/étrangères : ce désir, commun à beaucoup de femmes séropositives, a souvent une traduction plus sensible chez certaines migrantes/étrangères du fait de leurs références culturelles et/ou des pressions familiales ;

– la transmission mère-enfant du VIH : il faut l'expliquer clairement aux femmes et aux couples migrants/étrangers. Les explications scientifiques relatives à ce risque doivent être délivrées avec tact et mesure, si besoin en se faisant aider par les équipes psychosociales intervenant dans la prise en charge, les services d'interprétariat et/ou d'autres relais.

Si l'on peut se servir des relais associatifs et/ou de la médiation en santé publique pour optimiser la prévention secondaire s'adressant à ces publics, ils ne peuvent et ne doivent cependant pas se substituer à l'indispensable dialogue singulier entre le soignant et le patient.

Une expérience innovante : la médiation en santé publique

Des expériences innovantes dans l'accueil et la prise en charge des migrants/étrangers se structurent actuellement autour de la médiation en santé publique. Outre les migrants/étrangers, elle concerne aussi d'autres populations, souvent exclues de la prévention et des soins. Elle établit un lien entre les personnes et les services soignants (en favorisant le dépistage, en amenant les personnes en consultation, en informant les patients), mais ne se limite pas à cette fonction de « relais ». Elle peut faciliter la relation et permettre de résoudre blocages ou conflits entre « soignants » et « soignés ». Elle s'inscrit également dans une dynamique de questionnements des pratiques d'accueil et de prise en charge des personnes, pas seulement pour révéler et discuter des dysfonctionnements, mais aussi pour faire des propositions. Elle permet de mieux coordonner des actions de prévention et de prise en charge, notamment si les médiateurs participent à part entière à certains staffs du personnel soignant et des travailleurs sociaux.

ACCÈS AUX SOINS

La qualité du dialogue entre migrants/étrangers et soignants est essentielle pour une prise en charge optimale des patients. Le principal obstacle à ce dialogue résulte d'idées préconçues et de représentations pouvant exister chez

certain intervenants avec pour conséquence la modification de leur démarche clinique habituelle.

Donner du temps est essentiel pour permettre un suivi satisfaisant et une bonne adhésion au traitement.

Tous les acteurs de la filière de soin sont concernés par l'accueil des migrants/étrangers (travailleurs sociaux, pharmaciens hospitaliers et extrahospitaliers, médecins hospitaliers et médecins de ville spécialistes ou généralistes, administrations hospitalières, services d'accueil, caisses, frais de séjour, associations, etc.) car la qualité de la prise en charge de ces patients en dépend.

À tous les niveaux d'accueil, il convient d'éviter les idées préconçues ou les fausses réponses découlant d'une information erronée, qui peuvent entraîner des retards chez des personnes dont le recours aux services administratifs est par définition déjà lourd et complexe. La cohérence entre les différents messages délivrés par les personnels administratifs, les personnels soignants, les travailleurs sociaux et les volontaires associatifs est fondamentale. L'incohérence des discours est en effet un des principaux écueils du système de santé actuel pour les migrants/étrangers et contribue pour une large part au retard dans l'accès aux soins.

Établir la communication verbale et écrite entre soignants et soignés est une priorité nécessitant parfois l'utilisation d'outils spécifiques de communication écrits en langues étrangères ou bilingues, outils visuels, etc. (documents CFES, CESAC pour le Mali, ALCS pour le Maroc) mais aussi l'utilisation de **services d'interprétariat professionnels**.

- L'annonce d'une séropositivité, l'information de prévention, la réflexion sur l'annonce au partenaire ou sur une grossesse, les explications nécessaires à une bonne observance et à son suivi, l'adhésion à un protocole thérapeutique ne se conçoivent que lors d'un véritable échange au sein d'une communication réussie. Pouvoir formuler ses doutes, s'appropriier les messages, exprimer des valeurs touchant à l'intimité, nécessitent pour certains patients le recours parfois momentané à la langue d'origine.

- Certains services d'interprétariat sont disponibles dans le cadre de conventions hospitalières ou de partenariats avec la DGS, mais trop peu de cliniciens y ont encore recours faute d'information. Ces interprètes sont formés, neutres et de qualité dans le respect de la confidentialité.

- Le recours à des « interprètes de fortune » comme des parents ou des amis ne doit se faire qu'avec la plus grande prudence et il est alors préférable de faire appel à un autre professionnel de santé pour des raisons de neutralité et de respect de la confidentialité.

Disposer de l'assistance d'un service d'interprétariat pris en charge par la collectivité est fondamental. Offrir cette possibilité aux patients de langue maternelle étrangère qui en ont besoin garantit l'égalité de traitement en termes d'accueil et d'information des personnes vivant avec le VIH.

Il faut également **susciter la discussion avec d'autres partenaires de santé, avec d'autres personnes atteintes**, proposer éventuellement le recours aux associations de personnes atteintes (dans le respect de la confidentialité), communautaires ou non, le recours aux équipes de médiations en santé publique (*voir plus haut*).

PRISE EN CHARGE MÉDICALE

Outre les éléments habituels, le bilan initial doit comprendre la recherche de pathologies plus spécifiquement rencontrées chez les personnes migrantes :

- parasitoses, en particulier digestive et urinaire (examen parasitologique des selles et des urines) ;
- hépatopathie d'origine virale en particulier B ;
- tuberculose (cliché pulmonaire de référence systématique) ;
- hémoglobinopathie (électrophorèse de l'hémoglobine).

Il est également important de s'assurer du statut vaccinal des patients (tétanos, poliomyélite, etc.).

Les objectifs thérapeutiques du traitement antirétroviral et les choix des associations ne sont pas différents chez les personnes migrantes/étrangères vivant avec le VIH. Cependant, certains patients originaires d'Afrique de l'Ouest ou lusophones sont infectés par le VIH-2 (*voir Chapitre 16*), qui n'est pas sensible aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Dans la mesure du possible, le choix des combinaisons doit tenir compte du rythme et des contraintes sociales des patients (difficulté de prise en présence d'autres personnes). Il est souhaitable de ne débiter une trithérapie qu'après plusieurs consultations préalables (au minimum deux) de façon à « installer » la relation s'il s'agit d'un nouveau patient et à s'assurer d'une bonne compréhension des objectifs, enjeux et modalités d'un traitement s'inscrivant dans le long terme.

Le rythme des consultations de suivi doit être adapté aux particularités de chaque patient. Au début d'un traitement antirétroviral, il paraît souhaitable de rapprocher les consultations, de façon à détecter rapidement une inadaptation aux conditions de vie (travail de nuit, etc.) ou une mauvaise compréhension (difficultés de lecture d'une ordonnance) des modalités de prise du traitement.

Le recours aux médecines parallèles (médecine traditionnelle ou d'inspiration religieuse) doit être abordé sans réprobation, mais plutôt pour favoriser d'éventuelles complémentarités.

Le projet d'un séjour au pays doit être discuté et préparé avec le patient. Il faut notamment anticiper les ruptures de traitement, pour cause de stigmatisation sociale, de stock insuffisant de médicaments ou du fait d'un sentiment de culpabilité vis-à-vis des proches malades n'ayant pas d'accès aux antirétroviraux (risque de partage des médicaments). La prévention vis-à-vis du conjoint resté au pays doit être abordée.

En matière de prévention des risques tropicaux, la vaccination anti-amarile est contre-indiquée si les CD4 sont inférieurs à 200/ mm³ (voir Chapitre 14). Une prévention antipalustre habituelle devra être appliquée. Pour les séjours brefs (< 15 jours) et chez des patients immunodéprimés (< 200 CD4/mm³), la prescription à titre prophylactique d'une fluoroquinolone orale (1 cp/jour) est souhaitable pour prévenir les infections entériques, notamment à salmonelles (voir Chapitre 13).

Il est capital de s'assurer que le mode de conservation de certains médicaments (réfrigération) pourra être respecté. Les coordonnées d'un médecin correspondant local, formé à la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, seront indiquées au patient, dans la mesure du possible.

ACCÈS AUX DROITS

L'accès aux droits sociaux des personnes de nationalité étrangère est subordonné à des conditions de séjour en France (définies dans le tableau ci-dessous). À ces restrictions légales, s'ajoutent d'autres obstacles qui font bien souvent de l'accès aux droits un « parcours du combattant » :

- la méconnaissance des droits des étrangers par les professionnels du social, de la santé et par les intéressés eux-mêmes ;
- les pratiques restrictives et parfois illégales de certaines administrations à leur encontre ;
- des difficultés de communication linguistique.

Ces obstacles peuvent être franchis avec l'aide des professionnels. De nombreux étrangers, souvent isolés, restent exclus de leurs droits, et ne peuvent surmonter les obstacles à l'accès aux soins. Ces « perdus de vue » échappent alors aux dispositifs de prévention et de soins, alors même qu'ils y ont droit et qu'ils ont tenté, parfois à plusieurs reprises, d'y accéder.

Principaux droits par ordre croissant d'exigence sur le séjour

	Critère requis de séjour	Droits
↓	Résidence « habituelle » <i>Personnes vivant en France avec ou sans papiers</i>	Aide médicale d'état (AME) Aide sociale à l'enfance (ASE) Centre d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS) Assurance accident du travail
↓	Résidence « habituelle » depuis plus d'un an (et motif médical de régularisation)	Carte de séjour temporaire (CST) « vie privée et familiale » avec autorisation de travail
↓	Résidence « régulière » ou entrée « régulière »	Aide juridictionnelle
	Résidence « régulière » et « stable » <i>Document préfectoral en cours de validité, et</i>	Couverture maladie universelle (CMU) base et complémentaire

↓	résidence depuis plus de 3 mois, sauf demandeurs d'asile (pour qui la durée de 3 mois de résidence n'est pas exigible)	
↓	Récépissé « constatant le dépôt d'une demande de statut de réfugié » (asile conventionnel)	Allocation d'insertion ASSEDIC pendant un an
↓	Titre de séjour > 3 mois (APS, récépissé ou CST)	Allocations logement
↓	Carte de séjour temporaire d'un an (CST)	Allocation adulte handicapé (AAH)
•	CST et 3 ans de séjour régulier avec droit au travail	RMI

Obstacles à l'accès aux droits : informations à connaître

Accès aux premiers soins pour les étrangers dépourvus de protection maladie

La complémentaire CMU et l'AME doivent être délivrées en « admission immédiate » pour les personnes « dont la situation l'exige », en particulier devant la nécessité de soins médicaux ou d'exams complémentaires. **L'utilisation systématique de cette disposition légale permet ainsi à tout médecin de délivrer les soins nécessaires sans délai, sans restriction, et sans recours à un dispositif de soins gratuits.** En cas de refus du centre de sécurité sociale (fréquent, par méconnaissance de ce droit), il faut intervenir directement auprès du « cadre CMU » ou du chef de centre.

- Il n'existe aucune condition d'ancienneté de séjour pour l'accès à l'AME : les refus d'AME pour « séjour inférieur à 3 mois » ou « visa en cours de validité » sont illégaux pour les étrangers sans papiers résidant « habituellement » en France (conseil d'État, 8 janvier 1981).

- Les dispositifs de santé publique (CDAG et CAT) sont accessibles et gratuits pour tous. Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS), obligations de chaque hôpital public, sont destinées à délivrer gratuitement tous les soins nécessaires aux personnes démunies et dépourvues de protection sociale, particulièrement les étrangers récemment arrivés en France.

Continuité des soins

Toute personne démunie et résidant en France a droit à une protection maladie intégrale avec dispense d'avance des frais.

- La CMU est accessible à tous les étrangers démunis, résidant en France depuis plus de 3 mois, qui détiennent un document en cours de validité délivré par une préfecture, dont convocation, notice asile, rendez-vous et autorisation provisoire de séjour (APS). Les demandeurs d'asile, conventionnel et territorial, sont dispensés du délai préalable de 3 mois.

- L'AME est accessible à tous les étrangers démunis, résidant en France sans condition d'ancienneté de séjour, et qui ne remplissent pas les conditions d'attribution de la CMU. Prévue par la loi pour les étrangers malades non-résidents en France, l'aide médicale « sur décision du ministre » (parfois appelée « humanitaire »), n'est en revanche quasiment jamais accordée.

- Tout bénéficiaire de la sécurité sociale a droit à une prolongation automatique des droits à la base pendant 4 ans après un changement de situation (L-161-8 CSS). En cas de perte du titre de séjour, il faut demander l'AME pour prendre le relais de la complémentaire CMU.

Régularisation et protection contre l'éloignement pour les étrangers malades sans papiers

Tout étranger résidant en France dont « l'état de santé nécessite une prise en charge médicale dont l'interruption aurait des conséquences d'une exceptionnelle gravité, sous réserve qu'il ne puisse exceptionnellement bénéficier d'un traitement approprié dans le pays dont il est originaire » a droit à une carte de séjour temporaire (CST) de 1 an, avec autorisation de travail, portant la mention « vie privée et familiale » (Art. 12bis 11° de l'ordonnance du 2 novembre 1945). Ce droit concerne donc les personnes séropositives résidant en France sans papiers, ressortissants des pays où la prise en charge médicale nécessaire, notamment la surveillance, est inaccessible.

- **Conduite à tenir en pratique :**

- l'étranger doit présenter sa demande, si possible en personne, à la préfecture du lieu de domicile et à Paris à la préfecture de police (certaines préfectures ont mis en place une procédure de saisine par courrier) avec les documents suivants : attestation d'hébergement ou domiciliation administrative dans une structure « agréée » par la préfecture, pièce d'identité (si possible un passeport), 2 photographies d'identité, preuves par tous moyens de l'ancienneté de séjour en France, et certificat médical non descriptif (Annexe 23-1) ;

- en plus du certificat médical non descriptif, le médecin traitant (hospitalier ou « agréé » par la préfecture) doit rédiger un rapport médical documenté et l'adresser à la préfecture, sous pli clos, mentionnant « secret médical », à l'attention du médecin inspecteur de la santé publique (MISP) ou pour Paris du médecin de la préfecture, lequel transmettra son avis au préfet (*voir* Annexe 23-1).

Pendant, les obstacles à la demande et à la délivrance de la CST sont nombreux et les recours auprès de la préfecture souvent nécessaires. À la place de la CST, la préfecture délivre souvent une autorisation provisoire de séjour (APS), sans droit au travail ni à aucune ressource, véritable « passeport pour l'exclusion » dont les conséquences sont dramatiques pour la santé des personnes concernées et pour la santé publique.

Pour les demandeurs d'asile séropositifs, la plupart des préfectures refusent à l'heure actuelle d'étudier la demande de régularisation déposée simultanément

pour soins. L'abandon préalable de la demande d'asile, aux conséquences psychologiques et juridiques potentiellement néfastes, doit être alors évalué avec attention.

Dans le cas particulier de la « double peine », les étrangers séropositifs sont théoriquement protégés contre les mesures d'éloignement en raison de leur état de santé (Art 25-8° de l'ordonnance du 2 novembre 1945), mais peuvent être alors « assignés à résidence », sans droit au travail ni à aucune ressource légale. Cela les place dans une situation sociale difficilement compatible avec la nécessaire adhésion aux traitements contre le VIH.

Cas particulier des étrangers non-résidents en France

La situation des patients résidant à l'étranger est plus complexe. Certains bénéficient parfois d'une couverture sociale en France, la plupart n'en possèdent pas.

• Règles de bonnes pratiques de la prise en charge

Lorsqu'un patient étranger infecté par le VIH, résidant à l'étranger et sans couverture sociale, est pris en charge dans le service public de santé français, quelques règles pratiques doivent être mises en œuvre :

– si une infection opportuniste est diagnostiquée, il est impératif que celle-ci soit résolue pour permettre au patient un retour dans son pays. On ne peut renvoyer un patient chez lui avant la récupération d'un état général jugé satisfaisant par l'équipe médicale qui le prend en charge. La qualité de sa prise en charge médicale ne saurait être réduite du fait de l'absence de couverture sociale du patient (indication ou durée d'hospitalisation, modalités de traitement, etc.) ;

– si la situation médicale nécessite le démarrage d'un traitement antirétroviral, un délai minimal de 6 semaines doit être respecté avant d'envisager un retour du patient dans son pays d'origine, parce que les effets indésirables les plus fréquents des ARV surviennent durant cette période. Plusieurs consultations de suivi clinique et biologique devront être réalisées pendant cette période pour s'assurer de la tolérance, de l'observance et de l'efficacité du traitement prescrit (première mesure de charge virale VIH après 4 semaines de traitement ARV) ;

– si une prescription de médicaments ARV est faite par un médecin qualifié en France, elle doit être honorée par la pharmacie hospitalière, quel que soit le statut du patient (avec ou sans titre de séjour, avec ou sans prise en charge sociale) ;

– l'équipe médicale en charge du patient devra mettre en œuvre tous les moyens accessibles pour assurer une continuité des soins pour ce patient.

Dans de nombreux hôpitaux, les patients sans prise en charge sociale doivent être munis d'une « fiche de précarité », en général délivrée sur le champ par une assistante sociale de l'établissement, après entretien avec le patient. Cette fiche permet la dispensation des médicaments par la pharmacie hospitalière et la réalisation de prélèvements sanguins ou autres examens paracliniques indispensables à la prise en charge médicale.

- **Trouver un médecin référent dans le pays d'origine du patient**

Dans tous les cas, le suivi médical optimal nécessite la collaboration d'un médecin référent localement, près du lieu de domicile des patients.

Si le patient a été adressé pour avis spécialisé en France par un médecin référent de son pays, ce médecin référent sera chargé d'assurer le suivi clinique et biologique ultérieur du patient dans son pays.

En revanche, si ce patient consulte de son propre chef et n'a pas de contact avec un médecin référent dans son pays d'origine, il faut impérativement qu'il soit mis en rapport direct avec l'un de ceux-ci.

CONCLUSION

L'augmentation du nombre des cas d'infection par le VIH ces dernières années chez les migrants/étrangers concerne majoritairement des personnes originaires d'Afrique centrale ou de l'ouest (concentrés en Ile-de-France) et d'Amérique (concentrés dans les DFA). Elle est plus sensible chez les femmes. Parallèlement, l'accès aux soins semble plus tardif dans cette population (nette sur-représentation des étrangers parmi les patients découvrant leur séropositivité au stade SIDA), particulièrement chez les hommes. À l'avenir, des études épidémiologiques spécifiques sur les patients étrangers en Ile-de-France et dans les DFA doivent être régulièrement conduites pour mieux suivre l'évolution de la séroprévalence du VIH dans ces populations.

La prise en compte des «spécificités » des migrants/étrangers face au VIH-SIDA doit se faire dans le cadre du droit commun et non pas en marge. Ces spécificités sont souvent liées au statut administratif d'étranger de ces patients (entraînant une véritable discrimination dans l'accès aux droits sociaux, aux soins et au logement), mais également parfois à une barrière linguistique.

En matière de **prévention**, il s'agit de prendre en compte des contextes de vie diversifiés, sans remettre en question ce que la maladie, la souffrance et/ou la mort ont d'universel dans la mise à l'épreuve du corps individuel et du corps social. Les contributions du monde associatif et les expériences de médiation en santé publique apportent de ce point de vue d'importantes ouvertures.

Du point de vue du **suivi médical**, il faut prendre le temps de s'assurer d'une parfaite compréhension des enjeux et des modalités du traitement antirétroviral (pas de prescription dès la première consultation, prise en compte des contraintes sociales, fréquence du suivi adaptée au patient).

Une préparation avec les patients des séjours dans leur pays d'origine est indispensable. Il faut anticiper les ruptures prévisibles de traitement, insister sur la prévention au sein du couple ou hors couple et assurer le lien avec les équipes médicales référentes sur place. Enfin, il faut prendre en compte certaines particularités du vécu de la maladie : retentissement sur le projet migratoire, sur le groupe social, sur le milieu familial, sentiment de culpabilité vis-à-vis des

proches malades restés au pays (partage des médicaments), recours parallèle aux médecines traditionnelles.

En matière d'**accès aux droits et aux soins**, des recommandations pratiques immédiatement accessibles et des changements de fond au plan légal et réglementaire paraissent essentiels à mettre en œuvre pour une meilleure prise en charge des migrants/étrangers vivant avec le VIH.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none">• Former les professionnels de santé (dont les travailleurs sociaux) et les personnels administratifs en matière de droits des étrangers, pour lutter contre la discrimination et l'incohérence des discours dans l'accès aux droits et aux soins.• Développer un large recours à l'interprétariat professionnel, pris en charge par le service public.• Promouvoir les équipes de médiation en santé publique pour la prévention sur le terrain et la prise en charge des personnes atteintes.• Appliquer la loi rapidement et sans restriction, afin qu'aucune personne migrante/étrangère vivant avec le VIH ne soit maintenue dans une situation administrative en deçà de la situation légale prévue pour les personnes malades, c'est-à-dire qu'elle obtienne une carte de séjour temporaire avec autorisation de travail.• L'accès aux droits essentiels (protection maladie, minima sociaux, logement) doit se faire sur critère de résidence habituelle, sans critère de régularité ou d'ancienneté de séjour en France.• L'accès à la CMU doit se faire pour tous sur critère de résidence habituelle, et prendre la place de l'actuelle aide médicale d'état.• L'accès à un titre de séjour doit être immédiatement assorti d'une autorisation de travail et d'un droit au RMI. Le droit au travail et à l'autonomie financière est indispensable pour que les patients puissent vivre dignement. <p>L'ensemble des acteurs du système de santé doit s'attacher à lutter contre les discriminations dans l'accès aux droits et aux soins pour que les personnes atteintes ne soient pas seulement des «corps malades », mais puissent exercer pleinement leur humanité.</p>	

Annexe 23-1

LES CERTIFICATS

Certificat initial (mentions conseillées)

Je soussigné, Docteur *[nom, prénom]*, médecin *[qualification]* dans le service de *[nom du service, hôpital, ville]*, certifie que Mr (Mme) *[nom, prénom]*, né(e) le *[date]*, est actuellement suivi(e) et traité(e) dans le service pour une pathologie grave, nécessitant un suivi médical continu, dont l'interruption pourrait entraîner des conséquences d'une exceptionnelle gravité. Il est donc nécessaire que ce(tte) patient(e) obtienne un titre de séjour sur le territoire français pour soins.

Sous réserve de la poursuite de son traitement, l'état de santé de ce patient est compatible avec l'exercice d'une activité professionnelle.

Certificat établi à *[lieu]*, le *[date]*, à la demande de l'intéressé et remis en mains propres, pour servir et faire valoir ce que de droit.

Date et Signature.

Certificat détaillé (mentions conseillées)

Je soussigné, Docteur *[nom, prénom]*, médecin *[qualification]* dans le service de *[nom du service, hôpital, ville]*, certifie que Mr (Mme) *[nom, prénom]*, né(e) le *[date]*, est actuellement suivi(e) et traité(e) dans le service pour une infection VIH classée *[A/B/C, 1/2/3]* (classification CDC-93), avec antécédent(s) de *[affections classantes VIH ou autres pathologies graves associées]*, nécessitant un traitement antirétroviral par *[énumération des ARV en DCI ou noms de spécialités]*, dont l'interruption pourrait entraîner des conséquences d'une exceptionnelle gravité.

Au dernier bilan immuno-virologique, on note *[valeur absolue]* CD4/ mm³ (*[pourcentage]* %) et une charge virale à *[valeur absolue]* copies/ml.

Son état de santé nécessite une prise en charge médicale spécialisée. Il est donc nécessaire que Mr (Mme) *[nom, prénom]* obtienne un titre de séjour (une prolongation de son titre de séjour) sur le territoire français pour soins (carte de séjour temporaire avec mention « vie privée et familiale »).

La durée prévisionnelle du suivi clinique et thérapeutique est indéterminée.

Sous réserve de la poursuite de son traitement et de son suivi clinico-biologique, l'état de santé de ce(tte) patient(e) est compatible avec l'exercice d'une activité professionnelle.

Certificat établi à *[lieu]*, le *[date]*, à la demande de l'intéressé, pour servir et faire valoir ce que de droit.

Date et Signature.

Commentaires

Même s'il existe, dans certains pays d'origine, des programmes permettant l'accès aux traitements, dans le cadre notamment de coopérations bilatérales ou internationales, les personnes qui vivent actuellement en France ne peuvent en aucun cas être sûres de pouvoir s'inscrire dans ce cadre si elles retournent dans leurs pays. L'existence de tels programmes dans le pays d'origine n'est donc pas un élément qui doit freiner le médecin hospitalier traitant pour établir, à la demande du patient, un dossier médical relatif à la nécessité d'avoir, en France, un suivi médical rapproché et éventuellement un traitement.

Dans le cas où il n'y a pas encore de traitement prescrit, le dossier médical rempli par le praticien hospitalier doit insister sur la nécessité d'un suivi biologique rapproché et spécialisé. Le dossier médical doit explicitement préciser que ces examens sont nécessaires pour déterminer le moment où un traitement devra être démarré, et qu'en cela ils déterminent le pronostic vital.

BIBLIOGRAPHIE

- COMEDE (Comité médical pour les exilés), Le Kremlin Bicêtre. Protection maladie (CMU, AME) et régularisation « médicale » pour les exilés. Guide du COMEDE 2001 : 5-8, 34-36, 60-77.
- COUCHE D. La notion de culture dans les sciences sociales. Paris, La Découverte, 1996.
- DOUVILLE O., BLONDIN-DIOP A. Recherches sur les parcours de soin de patients africains séropositifs en France. Systèmes et politiques de santé : de la santé publique à l'anthropologie. Paris, Karthala, Médecines du Monde 2001 : 329-344.
- Étrangers en France : comment se soigner ? Remaides 2001 ; 40 : 22-24.
- FANGET D., BRUNET C., HOUR-KNIPE M. Médiateurs et relais : de la prévention à la prise en charge. Journal du SIDA 1997 ; 8 : 92-93.
- FASSIN D. Une double peine : la condition des immigrés malades du SIDA. L'Homme, Revue Française d'Anthropologie 2001 : 160.
- FASSIN D., DEWITTE P., NAUDE A.J. et al. Santé : le traitement de la différence. Homme et Migrations (revue de l'ADRI), Numéro spécial 2000 ; 164 : 1225.
- HALFEN S., GREMY I., GOUDJO A., et al. Suivi de l'infection à VIH-SIDA en Ile-de-France. Bulletin de santé : épidémiologie en Ile-de-France 2001 ; 5 : 8.
- InVS (Institut de Veille Sanitaire), Saint-Maurice. Surveillance du SIDA en France : situation au 30 septembre 2001. BEH 2001 ; 47 : 207-213.
- La protection sociale des étrangers en France après la création de la CMU. Les cahiers juridiques – GISTI, 2000.
- Rapport 2002. Observatoire du Droit à la Santé des Étrangers (ODSE), à paraître.

- SAVIGNONI A., LOT F., PILLONEL J. et al. InVS. Unité Maladies-Infectieuses, Saint-Maurice. Situation du SIDA dans la population étrangère domiciliée en France depuis le début de l'épidémie jusqu'en juin 1998. BEH 1999 ; 99 : 113-114.
- YAWETZ S., QU-UVIN S. Fonder une famille. AIDS Clin Care (version française) 2001 ; 13 : 4-5, 7.

Précarité et vie sociale

Pathologie chronique, évolutive, invalidante, l'infection à VIH/SIDA joue, depuis le début de l'épidémie, un rôle de révélateur et de transformateur social, en pointant ici et là les dysfonctionnements dans les modes de prises en charge médico-sociales, et en permettant des innovations sociales déterminantes.

La prise en compte des problèmes et les solutions parfois originales apportées sont encore insuffisamment transposées à d'autres pathologies. En 2002, avec le succès des multithérapies, les problèmes rencontrés se sont largement modifiés.

PRÉCARITÉ SOCIALE ET INFECTION À VIH-SIDA, QUELLE SPÉCIFICITÉ ?

S'il est admis que l'infection à VIH/SIDA peut constituer un facteur important de précarisation (perte d'emploi, dépendance, isolement social...), il convient aussi de s'interroger sur les conditions de vie (situations de non-droit, paupérisation) qui (sur)déterminent une vulnérabilité particulière face au VIH/SIDA [1]. À l'instar de M. Calvez, « on peut se demander en quoi le SIDA génère des situations de précarité et s'interroger sur les effets de la précarité sur la vulnérabilité à l'égard du SIDA ou sur l'usage des dispositifs de prise en charge et de soin » [2].

Le terme précarité peut être attribué à des populations très différentes. Ces populations se caractérisent par un certain nombre de handicaps imbriqués : des troubles psychologiques, souvent mal définis sur le plan nosographique, des conduites addictives, et quelquefois une errance sociale. Le dénominateur commun est la rupture plus ou moins marquée du lien social, qui détermine un gradient de gravité de l'exclusion. On observe ainsi « des groupes de contamination socialement très différenciés » : consommateurs de drogues, migrants/étrangers, femmes isolées, qui cumulent des facteurs de précarité et de désinsertion sociale.

Le fonctionnement de ces personnes repose sur l'élaboration de stratégies de survie, toujours dans l'immédiateté, souvent dans l'urgence. Évidemment, la

capacité de lien social ou l'intensité de sa rupture fluctuent dans le temps. Dans ce sens, la précarité décrit donc des « trajectoires de vie » marquées par l'instabilité et l'incertitude ; des parcours individuels caractérisés par des processus de désaffiliation [3], auxquels se surajoutent la maladie, la fréquence élevée de problèmes de santé physique et mentale et les facteurs de comorbidité.

L'enjeu actuel se décline dans la capacité des travailleurs sociaux à aller au devant des publics touchés, organiser la sortie des circuits alternatifs et subsidiaires de l'aide sociale et leur garantir un accès rapide aux dispositifs médico-sociaux de droit commun.

L'accompagnement social doit être envisagé ici comme levier d'une stratégie individuelle de « gestion des soins ». Pour un grand nombre de malades, la démarche vers le soin implique l'aménagement d'un « temps personnel médical », rendu possible préalablement par la satisfaction des besoins fondamentaux : se nourrir, se vêtir, se loger, se déplacer. Il y a dès lors une imbrication forte entre soin social et soin sanitaire.

Ce rapport propose de fournir tout au long du présent chapitre, une grille de lecture permettant d'appréhender la situation sociale des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Dans cette perspective, nous mobiliserons, en lien avec les données issues des récentes enquêtes officielles sur ce champ, plusieurs indicateurs pertinents (accès aux droits et à la citoyenneté, couverture sociale et accès à la santé, ressources et prestations sociales, accès et maintien dans le logement, étude et formation, retour à l'emploi et vie professionnelle).

Parallèlement, nous proposerons au cours des différentes rubriques traitées, un certain nombre d'orientations et de préconisations susceptibles à terme d'améliorer les conditions de vie des personnes malades.

DONNÉES SOCIALES / VIH-SIDA

Deux enquêtes réalisées l'une en novembre 1999 par la DREES et la DHOS auprès de 3 200 patients présents « un jour donné » à l'hôpital [4], l'autre au cours du 2^e trimestre 2001 en Ile-de-France et en région PACA [5], nous apportent des données sociales en lien avec l'infection à VIH-SIDA.

Ces deux enquêtes font apparaître deux groupes particulièrement fragiles et vulnérables : les consommateurs de drogues injectables et les personnes ayant un faible niveau d'étude. Il est notoire que l'infection à VIH apparaît clairement aujourd'hui comme « une maladie invalidante, avec un retentissement important sur la vie quotidienne, l'insertion sociale, les ressources. Cet impact est plus marqué chez ceux auxquels manquent les atouts de la formation et de l'expérience professionnelle ou qui subissent le poids à long terme de la dépendance aux drogues » [4].

L'enquête DREES/DHOS nous fournit des informations précieuses sur les conditions de vie des personnes infectées par le VIH/SIDA :

• **Niveau d'études** : « Le faible niveau d'études apparaît comme un facteur défavorable : les patients qui n'ont jamais été scolarisés, ou seulement dans l'enseignement primaire, paraissent particulièrement fragiles en termes d'insertion sociale, du point de vue de l'emploi comme des ressources et du logement. (...) Il semble que ce groupe fragilisé soit à mettre en relation, au moins partiellement, avec les patients pour lesquels l'Institut de veille sanitaire signale la méconnaissance du statut sérologique au moment du diagnostic du SIDA. »

En effet, du point de vue clinique, c'est dans ce groupe que se trouve la proportion la plus élevée de patients parvenus au stade du SIDA (43 %), cette proportion restant d'ailleurs aussi élevée lorsque la découverte de l'infection VIH est récente (45 % pour la période 1996 à 1999).

• **Emploi** : L'enquête révèle des taux d'activité et d'emploi relativement faibles puisque seulement 43 % des personnes bénéficient de revenus directement liés à l'activité (47 % pour les hommes, 35 % pour les femmes). La probabilité d'occuper un emploi stable et suffisamment rémunérateur est plus faible pour les consommateurs de drogues injectables, pour les femmes, pour les faibles niveaux d'étude, ou encore lorsque l'infection a atteint le stade du SIDA. En revanche, l'ancienneté de la connaissance de la séropositivité n'apparaît pas en soi comme un facteur prédictif de la stabilité de l'emploi.

Le revenu principal provient de l'emploi pour un homme sur deux et deux femmes sur cinq. Les revenus liés à la reconnaissance d'un handicap (AAH ou pension d'invalidité) représentent la ressource principale pour un quart des patients. Plus d'un consommateur de drogues sur deux a fait l'objet d'une décision de la COTOREP du fait du VIH ou d'une co-infection VIH/VHC (AAH et/ou orientation professionnelle).

• **Logement** : 18 % des consommateurs de drogues injectables ne bénéficient pas d'un logement permanent (logement personnel ou chez des proches). Ce pourcentage est de 6 % pour les homosexuels ou bisexuels et de 15 % pour les hétérosexuels.

ACCÈS AUX DROITS ET À LA CITOYENNETÉ

« Aller au devant des personnes en difficulté » [6]

Il est encore utile de rappeler que comme pour les soins, l'accès aux droits constitue une difficulté majeure pour les personnes précarisées.

Les futures « Maisons de la solidarité » devraient permettre aux plus démunis de renouer avec le système de soins et les structures hospitalières.

La constitution d'un réseau de proximité associant des représentants des « Maisons de la solidarité », des « Boutiques santé », des « Maisons de justice et du droit », pourrait ainsi à terme répondre à la principale demande des personnes précarisées : **la mise en place d'un guichet unique et polyvalent**. Les associations, les travailleurs sociaux et les médecins de ville auront un rôle

spécifique à jouer dans l'orientation et dans le fonctionnement de ces nouveaux lieux d'accueil. Cette démarche permettra aux différents acteurs d'aller à la rencontre des usagers en difficulté.

Néanmoins, l'un des premiers facteurs de précarisation étant la domiciliation, il est primordial que les « Maisons de la solidarité » ainsi que les CCAS puissent permettre la domiciliation de tous les publics et qu'à défaut, cette condition soit assouplie (adresse postale, déclaration sur l'honneur...).

COUVERTURE SOCIALE ET ACCÈS À LA SANTÉ

Le médecin traitant, en lien avec les travailleurs sociaux hospitaliers et non hospitaliers, doit pouvoir s'assurer que son patient bénéficie d'une prise en charge adéquate et, si celle-ci est défaillante, proposer des réponses ou des orientations adaptées [7].

Le tableau 24-I présente quelques recommandations et questions susceptibles d'être posées au patient afin d'estimer la nature et le niveau de sa couverture sociale.

En vigueur depuis le 1^{er} janvier 2000, la loi portant création de la CMU a permis d'améliorer l'accès aux soins d'un grand nombre de personnes défavorisées. Toutefois, elle n'a pas de portée véritablement « universelle » puisque les migrants/étrangers « sans papiers » en sont exclus (*voir Chapitre 23*) et qu'en outre, les effets de seuil liés au plafond de ressources privent des personnes, dont les titulaires de l'AAH, du bénéfice d'une complémentaire santé gratuite. Pour les personnes dont les ressources mensuelles n'excèdent pas 10 % du seuil (562 €), il est prévu une aide à la mutualisation (convention CNAM/État).

Dans le cas où le patient ne bénéficie pas d'une couverture sociale
(Cas fréquent des migrants/étrangers primo-arrivants)

Il est important de rédiger un courrier d'accompagnement au CCAS ou à la CPAM demandant l'ouverture sans délai des droits à l'assurance maladie. En tout état de cause, il convient de proposer systématiquement un rendez-vous avec l'assistante sociale hospitalière et/ou une orientation vers la permanence d'accès aux soins de santé (PASS). Les PASS, dont la signalisation et les heures d'ouverture mériteraient d'être améliorées, doivent permettre l'accès rapide aux soins classiques de droit commun. Les médecins peuvent être à l'initiative de ces orientations.

Enfin, il serait souhaitable de renforcer la présence des travailleurs sociaux dans l'accueil des urgences hospitalières (permanences des organismes de sécurité sociale notamment) et le suivi dans les services d'infectiologie. En ville, les médecins peuvent solliciter le CCAS ou le médecin conseil de la sécurité

sociale en vue d'une orientation « prioritaire » vers le service d'action sanitaire et sociale de la CPAM.

Tableau 24-I

<p>Immatriculation Sécurité sociale (N° Insee)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Point capital pour les migrants/étrangers • Possibilité d'attribuer un numéro national provisoire (NNP)
<p>Affiliation Sécurité sociale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sur critères socio-professionnels • Sur critères de résidence et de régularité (CMU et AME) • Statut d'ayant droit • S'assurer du bénéfice du tiers payant et de l'exonération du ticket modérateur
<p>Prise en charge à 100% au titre de l'ALD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systématiser les demandes d'ALD lors de la première consultation
<p>Prise en charge complémentaire santé</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CMU-Complémentaire (Certains matériels sont mal pris en charge par la complémentaire santé : pansements, compléments alimentaires, lunetterie, etc. Il convient alors d'établir les prescriptions au titre de l'ALD et de • Plan départemental d'aide à la mutualisation, • Organismes mutualistes et de prévoyance, mutuelle d'entreprise
<p>Prise en charge du forfait journalier hospitalier</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S'assurer d'une prise en charge minimale pour les personnes ne relevant pas de la CMU-C et qui inclut l'hospitalisation en psychiatrie ou en centre de cure (privilégier les mutuelles qui offrent un minimum de 180 jours de prise en charge ou un forfait illimité)
<p>CMU et AME (double palier d'accès aux soins)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Veiller à utiliser et à généraliser les procédures d'admission immédiate prévues dans les textes réglementaires.
<p>Maintien des droits 4 ans pour les prestations en nature 1 an pour les prestations en espèces</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le cadre légal prévoit un maintien des droits à l'assurance maladie et maternité indépendamment de la nationalité de l'assuré.

RESSOURCES ET PRESTATIONS SOCIALES

« Les inégalités dans le niveau de ressources sont le prolongement des inégalités d'accès à l'emploi et du niveau des revenus de remplacement » [5].

Majoritairement bénéficiaires de minima sociaux ou de revenus de substitution (pension d'invalidité, IJ) et souvent isolées, les personnes sans activité disposent de ressources très modestes, généralement inférieures au seuil de pauvreté (580 e). L'AAH constitue de loin la première et principale source de revenus. De fait, une telle situation socio-économique n'autorise aucun écart dans le budget.

Rappel des principales sources de revenus des personnes 2¹⁾ (Tableau 24-II)

Outre le relèvement du montant actuel des minima sociaux (RMI et AAH), il conviendrait de généraliser les procédures « d'avance sur droits supposés ». Ainsi, sans délai de carence et sur la base d'un reçu délivré par les organismes concernés, les personnes pourraient bénéficier du versement systématique et anticipé d'un montant minimum égal au RMI. Deux procédures d'urgence existent déjà dans les textes encadrant le RMI (loi du 1^{er} décembre 1988, art. 24). Nous proposons que ce dispositif soit rappelé, généralisé et étendu au versement d'autres prestations et notamment à l'AAH.

LOGEMENT : POUR UN ACCÈS PRIORITAIRE AU LOGEMENT SOCIAL SUR CRITÈRE DE SANTÉ

Les enquêtes menées auprès des files actives hospitalières montrent qu'une large majorité de patients VIH dispose d'un logement indépendant [4].

En revanche, de nombreuses évaluations réalisées dans le cadre de l'accueil social en milieu associatif mettent en évidence une plus grande précarité des personnes au regard du logement, qu'il s'agisse de l'accès ou du maintien, avec un recours fréquent à l'aide sociale (extra)légale notamment pour les impayés de charges locatives.

De l'urgence sociale à l'occupation du logement indépendant... : que pouvons-nous mobiliser dans le cadre du VIH/SIDA ?

La stabilité au regard du logement et la qualité de l'habitat constituent autant un facteur d'aide à l'observance thérapeutique qu'un préalable incontournable pour accomplir les démarches personnelles et s'engager le cas échéant dans des parcours de formation et d'insertion socio-professionnelle.

Sur ce champ, le médecin traitant peut, en lien avec le travailleur social, jouer un rôle facilitateur en rédigeant, si la situation de santé le nécessite, un certificat médical circonstancié où il sera fait mention du caractère prioritaire et urgent dans l'accès au logement social.

Tableau 24-II

Nature de la prestation	Montant mensuel/ personne seule (au 01- 01-2002)	Organisme chargé de l'instruction et/ou de la liquidation
-------------------------	--	---

2À l'exception des revenus directs procurés par l'emploi, qui concernent environ une personne sur deux.

Allocation adulte handicapé	569 e	COTOREP/CAF
RMI	405 e	CLI/Conseil général CAF
Allocations de solidarité : AI/ASA	282 e /305 e	ASSEDIC/SSAE
IJ maladie(1)	Variable 230 e à 1 612 e	CRAM/CPAMMSA
Pension d'invalidité	Variable (1, 2 ou 3 ^e catégorie) 234 e à 2 092 e	CPAM/CRAMMSA
Allocation spécifique de solidarité (ASS)	400 e	ASSEDIC
Allocation unique dégressive (AUD) Allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE)	AUD: 513 e (cas général) ARE: 716 e (minimum)	ASSEDIC

(1) Depuis le 1^{er} juillet 2000, artisans et commerçants bénéficient des indemnités journalières en cas de maladie et d'accident de travail. Toutefois, les prestations prévoyance sont généralement soumises à la production d'un certificat médical.

Hébergement d'urgence

Régulé par le numéro d'appel 115, ce dispositif est géré dans chaque département par différentes structures associatives de première ligne : SAMU sociaux, foyers d'urgence, centres d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS). Indépendamment de l'engorgement de ces structures, certaines orientations sont rendues difficiles en raison de plusieurs pré-requis (ressources, résidence, régularité du séjour, projet d'insertion, obligation de sevrage...). D'autre part, ce type d'hébergement peut se révéler inadapté au regard de l'état de santé des personnes atteintes par le VIH-SIDA (contraintes liées aux horaires de fermeture en journée, confidentialité, etc.). L'admission dans ces établissements correspond le plus souvent à une ou quelques nuits d'hébergement. Des possibilités similaires sont offertes dans le cadre de prises en charge en chambre d'hôtel qui permettent à la personne de conserver l'intimité qui peut faire défaut en hébergement collectif sans toutefois lui garantir des conditions minimales d'hygiène et de confort.

Hébergement transitoire

Souvent lié à un projet d'insertion et de restauration de l'autonomie et d'une durée limitée (de plusieurs semaines à 6 mois en règle générale), ce type de prise en charge est impulsé par les pouvoirs publics et géré par le secteur associatif (CHRS notamment) sous la forme d'appartements-relais ou d'appartements de coordination thérapeutique (ACT).

Les ACT, dispositif spécifique VIH qui après une période d'expérimentation probante s'ouvre maintenant à d'autres maladies chroniques évolutives, voient leur

financement pérennisé dans le cadre de la nouvelle loi sur les institutions médico-sociales.

Compte tenu de ces évolutions et des places actuellement disponibles, des inquiétudes se font jour quant aux futures possibilités d'admission des personnes atteintes par le VIH au sein de ces unités pluridisciplinaires et médicalisées.

Accès au logement locatif

L'accès au parc locatif privé est fréquemment hors de portée pour les malades les plus précaires : ressources, solvabilité, caution solidaire, dépôt de garantie..., constituent autant de critères à satisfaire pour être éligible. De surcroît, l'activation des fonds de solidarité logement (FSL) auprès des bailleurs privés et des agences immobilières est dans la pratique peu opérationnelle

L'accès effectif au parc public ou semi-public (OPAC, OPHLM, SEM...) implique quant à lui un accroissement de l'offre en logement social, qui demeure insuffisante dans les grandes villes, et un assouplissement des conditions d'attribution qui se caractérisent souvent, à l'instar du secteur privé, par un haut seuil d'exigence.

C'est pourquoi, il est à la fois nécessaire et urgent de promouvoir le renforcement et la création de dispositifs « passerelles » (petites structures d'accueil à bas seuil), et d'encourager l'accès au logement autonome par la sous-location et le bail glissant.

Maintien dans le logement

Au-delà des mesures spécifiques d'accompagnement socio-éducatif qu'il nécessite, le maintien dans le logement pose aussi la question du maintien à domicile et de l'aide à l'autonomie.

Lorsqu'il y a aggravation de l'état de santé et/ou à la suite d'une hospitalisation de courte ou de moyenne durée, tout doit être mis en œuvre pour assurer la coordination entre le service d'infectiologie, les plateaux techniques hospitaliers et les dispositifs médico-sociaux en ville (AAD, SSIAD, réseau de médecins généralistes et spécialistes).

Enfin, compte tenu de l'isolement social et parfois de la faible mobilité des personnes, il est important de rester attentif à la qualité de l'habitat (accessibilité et adaptabilité du logement au regard de l'état de santé), et du cadre de vie (proximité des services publics, hôpital, commerces, transports, etc.).

MALADIE ET/OU RECONNAISSANCE D'UN HANDICAP

CHRONIQUE

Il est important de rappeler que la démarche de reconnaissance d'un handicap n'a pas pour seul objet l'obtention d'une prestation sociale, mais qu'elle peut aussi faciliter le retour, l'accès ou le maintien dans l'emploi en attribuant par exemple la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).

Maladie, invalidité, incapacité, arrêt de travail, perte de l'emploi, parcours perturbé dans les études sont autant d'éléments qui ont pu générer la reconnaissance d'un handicap. Celle-ci, sous réserve d'une justification médicale, est devenue indispensable aux personnes les plus précarisées pour bénéficier de conditions de ressources minimum.

VIH/SIDA : maladie chronique ou handicap ?

La réponse n'est pas si simple. Si nous obtenons un consensus sur le fait que le VIH/SIDA se rapproche d'une maladie chronique, la notion de handicap généré par cette maladie est elle beaucoup plus floue. Elle semble être appréciée différemment en fonction de la demande formulée par le patient : pension d'invalidité, AAH, orientation professionnelle.

En outre, le diagnostic médical ne permet pas, à lui seul, une évaluation de la situation de handicap dans sa globalité. Elle varie en effet avec le stade évolutif, les thérapeutiques, ainsi que du fait de la confrontation de l'individu avec son environnement. Les retentissements de la maladie sur la vie quotidienne ou sur le lieu de travail apparaissent donc comme des éléments déterminants pour permettre l'appréciation du handicap. Les répercussions sociales et/ou l'environnement social sont aussi appréciés dans cette démarche.

Quelles indications pour le médecin traitant ? Outre les signes cliniques, celui-ci peut faire apparaître dans les documents de liaison (COTOREP ou CRAM), les signes fonctionnels, l'état général et les conséquences précises (médicales, physiques et psychologiques) sur la vie quotidienne et professionnelle des patients suivis [8].

Concernant le certificat médical à destination des COTOREP, le médecin ne doit pas uniquement renseigner la rubrique « Déficience du système immunitaire et hématopoïétique » mais enrichir son diagnostic en complétant l'ensemble des rubriques et en mentionnant tous les éléments para-cliniques. Cette démarche implique également un bon niveau de communication entre le médecin traitant et le médecin de la COTOREP.

RETOUR
ET/OU INSERTION
MAINTIEN DANS L'EMPLOI

À

L'EMPLOI
SOCIO-PROFESSIONNELLE.

L'incertitude face à l'avenir reste présente : Combien de temps le traitement va-t-il fonctionner ? Les effets secondaires ne vont-ils pas être incompatibles avec la vie sociale et professionnelle ? L'inquiétude face à la perte des ressources s'il y a reprise d'activité est aussi dans l'esprit des candidats à la réinsertion : Ne vais-je pas perdre mon AAH ou ma pension d'invalidité ? Quels sont mes droits et mes devoirs dans cette perspective de vie nouvelle ?

Deux études récentes nous apportent quelques repères complémentaires :

« Les tensions actuelles entre le VIH et l'emploi »
de Gérard Fabre et Robert Tchobanian [9]

Dans leur conclusion, les auteurs rappellent que l'infection à VIH n'est pas devenue une maladie comme une autre et que « sa perception dans la société reste marquée par une forte charge symbolique ».

Ils relèvent plusieurs niveaux d'incertitude : « En premier lieu, incertitude du patient lui-même sur sa capacité à revenir à l'emploi malgré sa fatigabilité. Ensuite, incertitude pour les acteurs de l'entreprise, en particulier pour le médecin du travail, sur les mesures les plus adaptées à proposer au salarié. Enfin, incertitude de la part des acteurs publics sur les instruments à mobiliser, due en partie à l'hétérogénéité de la population concernée. »

« VIH et emploi : le point de vue de l'entreprise » [10]

Là aussi les résultats confirment largement la spécificité de l'infection à VIH par rapport à d'autres pathologies : Si tous les acteurs de l'entreprise condamnent les jugements négatifs et les attitudes de rejet ou de discrimination dont les séropositifs pourraient être victimes, aucun n'exclut cependant le risque que ces comportements puissent avoir lieu dans l'entreprise.

Dans la conjoncture actuelle de l'emploi (évolution permanente des outils de travail, menace du chômage, augmentation de la charge de travail, polyvalence...), le stress, la fatigue et la vulnérabilité morale semblent faire partie intégrante de l'activité professionnelle, et ce à tous les niveaux de qualification. La vulnérabilité des séropositifs n'est pas seulement minimisée mais en partie assimilée à celle de tout un chacun. Lorsqu'elles choisissent de dissimuler leur pathologie, les personnes séropositives semblent donc accepter le principe général d'une insertion professionnelle incertaine.

Favoriser les actions et les dispositifs « passerelles »

*Personnes insérées professionnellement,
ou ayant suivi un cursus de formation*

Nous devons dans un premier temps préciser que de nombreuses personnes occupent une activité sans gêne majeure dans l'exercice de leur métier. (D'après les différentes enquêtes officielles, on estime qu'entre 45 à 55 % des personnes touchées sont en situation d'emploi.)

Lorsque surviennent des difficultés dans l'emploi, il est indispensable de tout mettre en œuvre pour ne pas rompre le contrat de travail. Toutefois, le médecin seul ne peut pas accompagner son patient dans cette réflexion. Il existe dans de nombreux départements une cellule de maintien dans l'emploi (coordonnées disponibles auprès des DDTEFP).

Ces cellules sont dotées d'une équipe pluridisciplinaire permettant d'associer l'ensemble des acteurs (médecins, médecins du travail, employeurs, représentants du personnel, opérateurs d'insertion, etc.) pour garantir les conditions du maintien.

Des échanges entre le médecin du travail et le médecin traitant peuvent permettre de trouver une solution. Cette collaboration est particulièrement déterminante dans le cadre des examens de pré-reprises et dans la mise en place ou la demande d'un temps partiel thérapeutique. Elle doit impliquer le patient, le médecin du travail et le médecin traitant.

La circulaire DGEFP du 21 mars 2002 prévoit la généralisation des dispositifs départementaux de maintien dans l'emploi.

Personnes sans emploi

Plusieurs expériences de parcours de pré-insertion sont actuellement mises en œuvre dans différentes villes, encouragées notamment par des associations et des équipes hospitalières.

Afin d'être efficace, il y a lieu de travailler sur trois fronts en partant toujours du diagnostic social :

- formation des professionnels médicaux et paramédicaux sur la politique de réinsertion, et des professionnels de la réinsertion sur la problématique particulière du VIH ;

- suivis individuels des personnes par un professionnel capable d'effectuer des diagnostics sociaux, et qui pourra être le relais entre l'équipe soignante et les professionnels de la réinsertion ;

- accompagnement [11] des patients à travers le financement de stages de redynamisation, qui nécessitent de respecter le rythme de la personne. Ces stages doivent pouvoir lui offrir la possibilité d'un soutien psychologique, notamment en travaillant sur la reconstruction de l'image de son corps et de ses capacités physiques.

Toutes ces actions doivent être menées dans le cadre d'une politique de réseau impliquant les acteurs du champ médico-social, de la pré-insertion, de l'insertion et les associations.

Que permet la reconnaissance d'un handicap par rapport à l'emploi ?

Une valorisation du handicap permet d'entrer dans le cadre de la loi du 10 juillet 1987 avec la possibilité de bénéficier de l'ensemble du dispositif d'aide à l'insertion professionnelle des personnes handicapées.

Temps partiel thérapeutique

Si le temps partiel thérapeutique constitue, au regard de l'état de santé des personnes, une alternative particulièrement intéressante en terme de reprise d'activité, il reste cependant mal connu et sous-utilisé. Il est important de rappeler que celui-ci n'est pas limité à un an (sauf si la personne a bénéficié des indemnités journalières pendant 3 ans) et qu'un arrêt de travail même bref (d'un ou deux mois par exemple) permet d'en bénéficier pour une durée de 3 voire 4 ans dès lors que l'on a suffisamment travaillé pour remplir les conditions d'obtention. Le temps partiel thérapeutique n'étant accessible qu'après une période d'arrêt maladie, le salarié doit donc évoquer sa demande auprès du médecin avant la reprise d'activité.

D'autres mesures simples auraient des répercussions importantes pour faciliter le retour à l'activité des personnes infectées :

Garantie de ressources travailleur handicapé (GRTH)

La COTOREP peut, pour faciliter l'accès ou le maintien dans l'emploi d'une personne reconnue handicapée, attribuer une aide appelée « complément de rémunération » qui est versée à l'employeur pour compenser une moindre productivité liée au handicap. Elle est en générale de l'ordre de 20 % du coût du salaire. Nous proposons que dans le cadre du VIH/SIDA (et autres maladies chroniques évolutives), cette mesure s'applique aux absences liées à l'état de santé et en particulier la fatigue liée aux traitements, comme le prévoit le code du travail ; cette mesure est peu utilisée du fait de l'absence d'information de l'employeur.

Cumul des minima avec les revenus d'activité

« Finalement, vouloir accéder à l'emploi, ce n'est pas tenter une chance mais courir un risque » [12].

Les mécanismes dits d'« intéressement » demeurent insuffisants et favorisent les « trappes à inactivité ».

Il faut notamment permettre le cumul intégral de l'AAH (ou de la pension d'invalidité) avec un revenu d'activité dans les mêmes conditions que le RMI (six

mois de cumul intégral et 50 % pendant les six mois suivants). Pour les personnes touchées, cette mesure permettrait d'atténuer les ruptures de prestations dans les premiers mois de reprise d'une activité et de « s'essayer » à un emploi en évitant le risque de la perte des revenus si la maladie obligeait à une interruption après quelques semaines de reprise.

EMPLOI, VIE PROFESSIONNELLE ET DISCRIMINATION LIÉE AU VIH/SIDA

Le regard des français sur l'insertion des personnes handicapées et séropositives dans l'entreprise a fait l'objet d'un sondage en mai 2001, réalisé par l'institut CSA en partenariat avec AIDES et Libération.

À la question « Parmi ces différentes formes de handicap, quelles sont, selon vous, les moins bien acceptées dans le monde du travail ? », 57 % placent le SIDA en tête devant les troubles psychologiques (42 %), les handicaps moteurs (32 %), le cancer, la sclérose (16 %). D'autre part, 86 % des français interrogés estiment que les personnes séropositives subissent des discriminations dans l'entreprise.

La loi du 16 novembre 2001 relative à la lutte contre les discriminations est venue renforcer la protection des personnes. Désormais, au terme de l'article L 122-45 du code du travail, « aucune personne ne peut être écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation en entreprise, aucun salarié ne peut être sanctionné, licencié ou faire l'objet d'une mesure discriminatoire, directe ou indirecte, notamment en matière de rémunération, de formation, de reclassement, d'affectation, de qualification, de classification, de promotion professionnelle, de mutation ou de renouvellement de contrat en raison de (...) son état de santé ou handicap, sauf inaptitude constatée par le médecin du travail ».

Force est néanmoins de constater que :

- lorsque l'employeur a connaissance de la séropositivité de son employé lors de la période d'embauche, il n'est pas rare qu'il n'embauche pas ou mette un terme à la période d'essai si la personne a déjà commencé à travailler ;

- de nombreux licenciements sont directement induits par la séropositivité de la personne, bien qu'il soit très difficile d'en apporter la preuve. Les situations ayant trait au licenciement représentent à elles seules plus de 25 % des appels concernant le travail reçus à SIDA Info Droit [13].

Il existe actuellement dans la jurisprudence (décisions des tribunaux) une certaine contradiction.

En effet, si la loi sanctionne les discriminations et donc les licenciements pour raison de santé, les conséquences de la maladie peuvent néanmoins être considérées par les tribunaux comme une cause légitime de licenciement dès lors que l'employeur démontre que cela désorganise l'entreprise.

Un salarié ne peut donc légalement être licencié en raison de sa seule séropositivité mais en raison d'absences répétées directement liées à son état de santé.

Une proposition raisonnable pourrait consister à refuser tout licenciement pour absences répétées et à inciter la recherche d'aménagement de poste ou de reclassement lorsqu'une personne est atteinte de pathologie chronique et prise en charge au titre de l'ALD.

ASSURANCES ET PROTECTION JURIDIQUE

Convention du 19 septembre 2001

L'accès à l'assurance (assurabilité) constitue l'une des préoccupations majeures des personnes touchées par le VIH/SIDA. À l'initiative de plusieurs associations de malades, une convention a été signée le 19 septembre 2001. Celle-ci vise à améliorer **l'accès à l'emprunt et à l'assurance des personnes présentant un risque de santé aggravé.**

À la différence de la convention de 1991, la nouvelle convention est transversale à l'ensemble des pathologies. Elle comporte deux axes majeurs : repousser les limites de l'assurabilité et garantir la confidentialité des données médicales.

Pour les prêts immobiliers

L'assureur est dans l'obligation de faire une proposition au demandeur via un deuxième et un troisième niveaux, dits « pool de risques aggravés » et « pool de risques très aggravés » dans la limite d'un prêt ne dépassant pas 200 000 e et d'une durée de 12 ans maximum. Il s'agit de proposer des prêts avec surprime.

Il subsiste néanmoins des difficultés : le montant de la surprime qui, s'il est trop important, s'apparente à une exclusion, la non-couverture des risques incapacité et invalidité, et le recours à des garanties alternatives à l'assurance de groupe tel qu'un contrat assurance vie-décès, un nantissement (sur un capital ou des valeurs mobilières), une caution, etc.

Pour les prêts à la consommation

Il y a une suppression des questionnaires médicaux pour les prêts à la consommation affectés (achat d'une voiture ou d'un ordinateur) sous réserve des conditions suivantes : montant maximum de 10 000 €, durée de remboursement inférieure ou égale à 4 ans, âge maximum de l'emprunteur fixé à 45 ans.

Pour la protection de la confidentialité

Il existe une possibilité de transmettre le questionnaire médical rempli sous pli cacheté au médecin conseil de l'assurance. Cette procédure est vivement recommandée lorsque la personne doit déclarer sa séropositivité.

Réelle avancée, la convention ne constitue toutefois qu'une étape vers un accès plus large aux assurances. Il est encore nécessaire de progresser sur de nombreux points (seuils, limitation du montant des surprimes, couverture des risques incapacité-invalidité, confidentialité maximum dans le circuit des données médicales, etc.).

CONCLUSION

L'action sociale est un champ très complexe avec une lecture difficile pour des publics en situation de précarité et aussi du fait de l'absence d'accès à l'information. Compte tenu de l'évolution de l'épidémie vers ces publics, il apparaît indispensable de mettre en proximité l'information et les bénéficiaires. Les orientations gouvernementales prises dans le domaine de la lutte contre les exclusions doivent permettre la mise en place de guichets uniques avec un relais associatif coordonné. Dans la prise en charge sociale du VIH/ SIDA, nous proposons que l'ensemble des services sociaux liés au VIH/SIDA (hospitaliers et associatifs) puisse assurer une permanence conjointe avec les services de l'état et des départements dans le cadre de ces guichets uniques.

L'évolution majeure des cinq dernières années est l'accès, le retour ou le maintien dans l'emploi des personnes touchées. Là aussi, des mesures simples devraient permettre de faciliter cette démarche.

Tout d'abord le droit à l'expérimentation au retour à l'activité. De nombreuses personnes sont concernées par une interruption importante dans leur parcours professionnel. Elles demandent simplement de pouvoir s'essayer à une reprise d'activité (évaluer sa fatigue, le regard des autres...) dans le cadre de stages ou formations sans remettre en cause les revenus dont elles bénéficient. Pourquoi ne pas instaurer une période de « neutralisation du statut » pendant quelques semaines, permettant un retour progressif à l'activité tout en évitant le risque de perte de revenu ? Cette difficulté amène à une réponse plus globale sur la réversibilité des revenus sociaux en cas d'évolution de la maladie obligeant à un arrêt de l'activité. Une ouverture de droits effectuée avant la reprise d'une activité

doit pouvoir trouver un prolongement si, du fait de la maladie, la personne est dans l'obligation de quitter son emploi.

Points forts et recommandations	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Accompagner les personnes sans couverture sociale</i> L'épidémie touche de plus en plus les personnes précarisées. Une partie de cette population se présente dans les hôpitaux sans ouverture de droits. Quelques services hospitaliers, à titre expérimental, ont développé ce que nous pouvons appeler un service d'urgence sociale. La consultation médicale doit être associée à une consultation sociale en lien avec les PASS. Les médecins de ville doivent pouvoir solliciter plus facilement les centres d'action sociale. • <i>Favoriser le retour et l'accès à l'emploi</i> De nombreuses personnes touchées souhaitent reprendre une activité. Les inconvénients de la maladie ne permettent souvent pas une adhésion au dispositif classique de ré-insertion. Nous recommandons une augmentation des actions « passerelles » de retour à l'emploi (action de pré-insertion) et le maintien de l'allocation adulte handicapé (AAH) dans les mêmes conditions que le revenu minimum d'insertion (RMI) lors de la reprise d'une activité. • <i>Clarifier et aménager les procédures au sein des COTOREP</i> <ul style="list-style-type: none"> – Procédure d'urgence. – Possibilité de cumul (AAH) et reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) à réaffirmer sur les bases de la circulaire DAS du 7 juillet 1999. – Dans le cadre du VIH/SIDA, ouverture des droits à la garantie de ressources travailleur handicapé (GRTH) et meilleure communication auprès des employeurs afin que cette mesure puisse aider à compenser des absences liées à l'état de santé et en particulier la fatigue liée aux traitements. – En fonction des indications du guide barème: taux d'incapacité minimum de 50 % si la personne ne peut s'insérer socialement ou reconnaissance du handicap (RQTH) si elle ne peut s'insérer professionnellement. 	

Abréviations	
AAD	Aide à Domicile
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACT	Appartement de Coordination Thérapeutique
AI	Allocation d'Insertion
ALD	Affection Longue Durée

ALT	Allocation Logement Temporaire
AME	Aide Médicale d'État
ASA	Allocation Spécifique d'Attente
ASS	Allocation Spécifique de Solidarité
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CMU	Couverture Maladie Universelle
CMU-C	CMU Complémentaire
CCAS	Centre Communal d'Action Sociale
COTOREP	Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel
DDTEFP	Direction départementale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRAM	Caisse Régionale d'Assurance Maladie
CHRS	Centre d'Hébergement et de Réinsertion Sociale
FSL	Fonds de Solidarité Logement
GRTH	Garantie de Ressources Travailleur Handicapé
OPAC	Office Public d'Aménagement et de Construction
OPHLM	Office Publique Habitation à Loyer Modéré
RMI	Revenu Minimum d'Insertion
RQTH	Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé
SEM	Société d'Économie Mixte (logement)
SPIP	Service Pénitentiaire d'Insertion et de Probation
SSIAD	Service de Soins Infirmiers à Domicile
UCSA	Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires (prisons)

BIBLIOGRAPHIE

1. PINTADO C. Précarité et infection par le VIH. Étude de 22 cas. Université Paris-VII, Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis. Thèse pour le doctorat en médecine 2000.
2. CALVEZ M. SIDA et vulnérabilités. Actes de la journée d'information organisée par le CRAES et le CRIPS de Rhône-Alpes 2001, 13.
3. JOUBERT M., CHAUVIN P., FACY F. Les risques du SIDA et la précarité sociale. In : Précarisation, risques et santé – Questions en santé publique. INSERM Paris, 2001.
4. CASTEL R. Les métamorphoses de la question sociale, une chronique du salariat. Paris, Fayard, coll. « Folio essais », n° 813 : 13-20.
5. NADAL J.M., BOURDILLON F., WCISLO M. et al. Les patients soignés pour infection à VIH en 1999 dans les services hospitaliers de court séjour. DRESS/DHOS 2001 ; 149.

6. LERT F., DRAY-SPIRA R., OBADIA Y. et al. La maladie VIH au début des années 2000 : insertion et action sociale. ORS PACA/ INSERM U379 2001.
7. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Programme de prévention et de lutte contre la pauvreté et l'exclusion sociale. Coll. « Les grands dossiers », 2001 : 25.
8. Association santé promotion conseil insertion (SPCI). Guide social des Médecins, 1999.
9. AIDES. Comment remplir le certificat médical COTOREP : infection à VIH/SIDA ? Brochure En pratique 2001.
10. FABRE G., TCHOBANIAN R. Les tensions actuelles entre VIH et emploi. Sciences sociales et santé 2001 ; 19 : 43-66.
11. FABRE G., TCHOBANIAN R., DE CLERCQ B. VIH et emploi à l'heure des multithérapies : les usages du secret en milieu de travail. CNRS/ANRS Aix-en-Provence 2000.
12. Entre contraintes économiques et volontés sociales, quelle place pour les personnes séropositives : le point de vue des acteurs de l'entreprise. AIDES/Institut de l'Humanitaire 2000.
13. GAL C., LEROY-VIEMON B., MORAGUES J.L. SIDA, dépression et relance existentielle. Université P. Valéry, Montpellier-III/Action Interface. AIDES Montpellier 2001.
14. AIDES/Vivre. Accès, retour et maintien dans l'emploi des personnes atteintes par le VIH/SIDA. Acte du colloque au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 2000 ; 56 : 48.
15. SIDA INFO DROIT. Rapport d'activité. 1999 et 2000.

Infection par le VIH en milieu carcéral

Les soignants des unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) ont réalisé depuis des années un « lourd travail » dans ce domaine difficile. La prise en charge des co-infections VIH-VHC doit être améliorée. À côté des soins, de nombreux problèmes demeurent, en particulier dans le domaine de la prévention.

LA RÉFORME DE JANVIER 1994

La loi du 18 janvier 1994 a permis l'entrée de l'hôpital dans les prisons françaises grâce à une refonte des modes d'hospitalisation des personnes incarcérées et à la mise en place d'un système de conventions entre hôpitaux et prisons.

Désormais, chaque établissement pénitentiaire est relié à un établissement hospitalier qui est responsable de la prise en charge sanitaire des détenus à l'intérieur de la prison dans les mêmes conditions qu'à l'extérieur et qui leur garantit donc, en principe, un accès aux soins équivalent à celui de tout citoyen. La protection sociale a également été étendue à l'ensemble des détenus.

Les soins en milieu carcéral s'organisent autour :

- des unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA).

Ces unités sont des services hospitaliers sous la responsabilité d'un chef de service qui a en charge le suivi somatique et thérapeutique des détenus ainsi que la mise en place des programmes de prévention et d'éducation pour la santé ;

- des services médico-psychologiques régionaux (SMPR). Ce sont des services de psychiatrie de secteur intervenant en milieu pénitentiaire. Ils ont à organiser le suivi post-pénal et le relais avec les structures de psychiatrie en milieu ouvert ;

– les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) quand ils existent, qui sont des structures de prise en charge des toxicomanes en milieu pénitentiaire complétant le dispositif de soins psychiatriques.

Ces différentes structures médicales sont intégrées dans la structure carcérale. Leur fonctionnement nécessite la collaboration des personnels et des services pénitentiaires comme les services d'insertion et de probation. Ces services assurent la mission d'insertion. Ils ont en charge la préparation à la sortie soit en proposant un aménagement de peines soit en libération définitive. Depuis 1999, une réforme a fédéré ces services au niveau départemental afin de rapprocher le milieu fermé du milieu ouvert pour optimiser leurs actions successives. Les travailleurs sociaux (assistants sociaux ou conseillers d'insertion et de probation) sont tenus au secret professionnel en dehors des propos qui leur seraient confiés engageant la sécurité de l'établissement pénitentiaire (émeutes, évasion).

La mise en application de cette réforme qui représentait une véritable rupture avec la situation prévalant dans le passé, reste difficile. C'est dans ce contexte qu'il paraît nécessaire de rappeler la particularité de l'épidémiologie du VIH et des hépatites et l'existence de pratiques à risque en milieu carcéral. De même, la prise en charge médicale de ces patients infectés ou non par le VIH doit s'accompagner d'une information sur la prévention de ces infections et d'une véritable et active politique de réduction des risques même si celle-ci doit bousculer certaines règles en vigueur en détention.

LA POPULATION CARCÉRALE

Caractéristiques socio-sanitaires de la population pénale à l'entrée en détention

La population à laquelle s'adresse la politique de santé dans les établissements pénitentiaires se caractérise par un profil démographique et social très différent de celui de la population générale.

- C'est une population masculine, jeune, peu éduquée et socialement défavorisée.

Les hommes représentent plus de 95 % des détenus, 60 % ont moins de 30 ans dont 22 % moins de 21 ans, 24 % de 30 à 40 ans, 11 % de 40 à 50 ans et 7 % plus de 50 ans. Les femmes sont un peu plus âgées.

Cette population cumule les caractéristiques de vulnérabilité : 21,4 % sont des étrangers, 5 % sont sans domicile fixe et 10 % ont un hébergement précaire, 17,5 % n'ont pas de protection sociale au moment de l'incarcération [1].

- Elle est concernée par des problèmes de santé mentale, de conduite addictive, d'infections virales et est en difficulté de prise en charge médicale et sociale.

L'enquête menée en 1997 auprès des entrants en prison a confirmé le profil épidémiologique particulier de la population carcérale marquée par [1] :

- une forte prévalence des troubles mentaux et des pathologies psychiatriques ;
- une fréquence élevée de l'usage nocif et de la dépendance à l'égard de l'alcool et des drogues ;
- une forte prévalence des infections virales graves (VIH, VHB, VHC) ;
- des maladies chroniques insuffisamment prises en charge en raison de la précarité sociale.

Infections à VIH, VHC, VHB en milieu carcéral

Parmi les détenus qui connaissent leur statut sérologique à l'entrée en prison, les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse représentent 73 % des personnes infectées par le VIH, 84 % des personnes infectées par le VHC et 57 % des personnes infectées par le VHB.

Les prévalences comparées du VIH et du VHC en milieu libre et en détention sont rapportées dans le tableau ci-dessous. La quasi-totalité (90 %) des patients séropositifs pour le VIH incarcérés sont également porteur du VHC.

	Milieu libre	Milieu carcéral (entrée ⁽¹⁾)
VIH	0,5 %	1,56 %
VHB	0,2 % ⁽²⁾	2,3 %
VHC	1 %	4,4 %

(1) Données du ministère de la Justice pour l'année 2000.

(2) Données du ministère de la Justice au 1^{er} janvier 2001.

Cette prévalence est liée aux pratiques et comportements avant l'incarcération :

- La consommation de substances psycho-actives est très importante :
 - 32 % des entrants déclarent une utilisation prolongée et régulière de drogues au cours des 12 mois précédant l'incarcération, dont la moitié déclarent être des consommateurs d'opiacés ;
 - 6,2 % des entrants déclarent une utilisation de drogue intraveineuse au cours des 12 mois précédant l'incarcération ;
 - 33,3 % des entrants déclarent une consommation excessive d'alcool.
- Les comportements sexuels à risque sont fréquents :
 - 50 % des détenus déclarent un multipartenariat hétérosexuel ;
 - 36,5 % déclarent d'autres situations à risque : multipartenariat homosexuel, prostitution, relations sexuelles non protégées avec un(e) usager(e) de drogue, un(e) prostitué(e) ou une personne séropositive.

La population pénale cumule des facteurs de risques socio-sanitaires qui la rendent plus vulnérable aux problèmes de santé que la population générale du même âge.

Dans les maisons d'arrêt, on observe une prévalence du VIH et du VHC supérieure à la population générale.

Les patients incarcérés séropositifs pour le VIH se caractérisent par :

- un profil socio-éducatif défavorisé ;*
- une co-infection VHC très fréquente.*

COMPORTEMENTS À RISQUE EN DÉTENTION

Plusieurs enquêtes publiées ces dernières années ont permis de mieux situer les risques et les niveaux d'exposition aux virus du VIH et des hépatites B et C des personnes incarcérées [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Risque parentéral

L'enquête menée par l'ORS-PACA en 1998, dans quatre centres pénitentiaires sur 1 212 personnes incarcérées, a permis d'authentifier la permanence des comportements à risque en milieu carcéral. Parmi ces 1 212 détenus, la proportion d'usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV) était d'environ 13 %. Dans cette population d'UDIV, 97 détenus avaient une toxicomanie active dans le mois qui précédait l'incarcération (UDIV actif). Cette population était globalement plus jeune et avait un passé carcéral plus lourd que la population de non-toxicomanes.

Dans cette population d'UDIV actifs (n = 97), 43 % ont poursuivi les injections pendant l'incarcération, 7 % ont débuté les injections en milieu carcéral et 10 % ont partagé leur matériel d'injection. Parmi ces détenus, 12 % déclarent plus de vingt injections en détention.

Des enquêtes sur ce même thème ont été menées dans d'autres pays européens [5, 6, 8], notamment au Royaume-Uni et en Allemagne. Elles mettent en évidence des conduites à risque équivalentes à celles décrites en France. Dans une étude allemande, les auteurs [8] rapportent que 68 % des 418 UDIV incarcérés au moins une fois ont poursuivi leurs injections en détention. À Glasgow, 51 % des 1551 UDIV interrogés ont fait un séjour en détention. Parmi ces patients, 8 % déclarent des injections en détention, avec partage de matériel pour la moitié d'entre eux [9].

Par ailleurs, des cas documentés de transmission du VIH, du VHC et du VHB ont été rapportés dans la littérature [10, 11, 12]. En Écosse, une épidémie d'hépatite B symptomatique s'est révélée chez une dizaine de détenus dont 8 s'étaient contaminés pendant leur détention. Aux États-Unis, plusieurs cas de séroconversion VIH ont été documentés avec une estimation de l'incidence annuelle de 0,5 % [13].

La relation entre l'arrêt du traitement de substitution et les injections de drogue en détention n'a pu être clairement établie. Cependant, les patients recevant une substitution par méthadone ou Subutex® avant leur incarcération semblent avoir un risque plus grand de s'injecter au cours de l'incarcération. Ce constat traduit probablement le haut niveau de dépendance de ces patients et le recours à l'injection de produits quand la substitution est arrêtée.

Risque lié au tatouage et au percing

Des cas de transmission de virus des hépatites B et C par le tatouage ou le percing ont été publiés [14, 15].

Le tatouage est une pratique à risque répandu en milieu carcéral. Dans l'enquête ORS-PACA, sur les 1212 détenus, 19 % (235 détenus) ont déclaré s'être tatoués. Cette pratique est liée à l'âge, à l'usage de drogue et au passé carcéral.

Risque sexuel

Il existe par ailleurs une vie sexuelle dans les prisons.

Dans les parloirs, 8 % des 1 183 des détenus ayant répondu au questionnaire de l'ORS-PACA déclarent avoir eu des relations sexuelles. Ce sont majoritairement des hommes, multipartenaires, le plus souvent réincarcérés, ayant un passé de toxicomanie par voie intraveineuse. Sur les 1061 détenus masculins, 14 (1 %) ont déclaré des relations sexuelles avec un autre homme.

La détention ne signifie pas l'arrêt de toute consommation de produits toxiques.

La poursuite et parfois l'initiation des injections de drogues par voie intraveineuse, la pratique des tatouages, des percings et les relations sexuelles sont des comportements à risque qui se pratiquent en détention.

PRÉVENTION ET POLITIQUE DE RÉDUCTION DES RISQUES EN MILIEU CARCÉRAL

La politique de réduction des risques est une action complémentaire de la prise en charge médicale des patients infectés par le VIH, le VHB et/ou le VHC.

L'objectif est de prévenir la propagation de ces virus en développant des actions sanitaires mais aussi en proposant des aménagements à l'institution pénitentiaire.

Cette action est particulièrement difficile à mener. Elle repose sur la reconnaissance par l'administration pénitentiaire d'un usage de drogue et de l'existence d'une sexualité chez les détenus.

Elle implique une volonté politique forte et nécessite un véritable partenariat entre les services pénitentiaires et les services médicaux.

Trop souvent, l'organisation des soins passe après l'organisation pénitentiaire, sauf lorsque l'ordre carcéral est en cause, en particulier devant un suicide ou un détenu agité.

Actions de formation et d'éducation pour la santé

Les actions de formation en direction des personnels pénitentiaires s'inscrivent dans la politique de lutte contre le VIH, le VHB et le VHC.

Elles doivent être organisées dans le cadre d'un projet d'établissement sous la responsabilité d'un directeur d'établissement pénitentiaire et des médecins responsables de l'UCSA et du SMPR.

Les surveillants de prison sont nécessairement impliqués dans l'organisation des soins. Ils sont au contact des détenus et sont en mesure de faciliter l'accès aux soins. À ce titre, une information sur ces différents virus doit leur être délivrée, elle leur permettra de mieux appréhender ces différentes pathologies, de mieux accepter le secret médical et de mieux comprendre les différentes actions proposées dans le cadre de la politique de réduction des risques.

L'enquête pilote européenne conduite en 1998-1999 auprès d'un échantillon de 446 surveillants en exercice dans des établissements belges, français, italiens, grecs et portugais, montrait que le niveau de tolérance des surveillants à l'égard des détenus infectés était associé à leur niveau de connaissance du VIH. Par ailleurs, une grande majorité était favorable à la mise en œuvre de mesures de prévention en direction des détenus [16].

Des actions d'éducation pour la santé destinées aux détenus sont également indispensables. Elles doivent permettre de corriger certains comportements individuels mais aussi de lutter contre la stigmatisation et le rejet, trop souvent observés, des patients infectés par ces virus, par leurs co-détenus.

Actions de dépistage

Dans les établissements pénitentiaires, le dépistage du VIH est proposé systématiquement au cours de la visite d'entrée réalisée par les UCSA. L'accord du patient doit toujours être sollicité pour ce type d'examen. La recherche d'une infection sexuellement transmissible doit être également effectuée.

En revanche, le dépistage des hépatites B et C semble insuffisamment proposé.

Les résultats positifs ou négatifs doivent être remis au patient par un médecin. Dans les faits, une sérologie négative sera le plus souvent rendue par une infirmière.

Durant l'incarcération, pour des raisons de confidentialité, les résultats des tests de dépistage ne peuvent être communiqués à l'intéressé qu'oralement, sauf à la demande du détenu.

À l'issue de l'incarcération, les résultats en possession de l'UCSA sont remis à l'intéressé sous pli fermé.

En cas de découverte ou de doute sur une séropositivité VIH, le patient est adressé à la consultation médicale. En cas de confirmation de séropositivité VIH, le médecin doit entreprendre une démarche de soins qui peut être associée à une prise en charge psychologique.

En cas de refus par le patient d'un test de dépistage lors de la visite d'entrée, ce dépistage doit lui être de nouveau proposé dans les semaines qui suivent.

Ce dépistage doit également pouvoir être accessible et proposé à n'importe quel moment de l'incarcération.

Actions de prévention

Prévention du risque parentéral

• **Traitements de substitution**

Depuis les circulaires du 5 décembre 1996 et du 30 janvier 2002, les traitements de substitution peuvent être initiés et poursuivis en prison.

La buprénorphine peut être prescrite par tout médecin exerçant en milieu carcéral. Depuis le 30 janvier 2002, la prescription de méthadone se fait dans les mêmes conditions.

En théorie donc, l'accès à la substitution en prison ne doit poser aucune difficulté. En pratique, beaucoup de praticiens restent opposés par principe à l'utilisation de tels traitements en milieu carcéral.

C'est ainsi qu'il existe des établissements pénitentiaires où aucun traitement de substitution n'est prescrit, ailleurs seule existe la méthadone, ailleurs il existe des quotas de traitements de substitution, des critères pour être substitué (durée estimée de la peine par exemple) ou des modalités d'administration ne correspondant pas aux bonnes règles de prescription (Subutex[®], pilé ou dilué avant d'être administré).

Le transfert d'un détenu d'un établissement pénitentiaire à un autre peut également être un motif d'arrêt de traitement.

Des enquêtes sur l'accès aux traitements de substitution sont régulièrement menées en milieu carcéral (mars 1998, novembre 1999 et décembre 2001 – les chiffres de cette dernière enquête seront prochainement disponibles).

Des enquêtes de 1998 et 1999, il ressort que :

- le nombre de détenus sous traitement de substitution a augmenté entre mars 1998 et novembre 1999 (de 2 % à 3,3 %) soit 1 653 personnes sur les 50 000 incarcérées ;
- 84 % de ces détenus sont sous Subutex® ;
- 21 % des services médicaux pénitentiaires n'ont aucun détenu sous substitution ;
- les interruptions de traitement à l'entrée en détention restent fréquentes (19 % en 1999 contre 21 % en 1998).

À la maison d'arrêt de Fleury-Mérogis, plus importante maison d'arrêt de France, la proportion de patients toxicomanes substitués par buprénorphine est passée de 1 à 54 %, entre juin 1996 et décembre 2000 [17].

Il existe donc actuellement sur le territoire français une très grande hétérogénéité dans l'accès aux traitements de substitution en prison.

Cette situation pose le problème de l'absence de choix du médecin prescripteur pour les personnes incarcérées.

Sur cette question, un état des lieux prison par prison paraît indispensable afin d'identifier et de recenser les établissements où la prescription des traitements de substitution pose problème, la DDASS pouvant choisir de faire intervenir un médecin extérieur à ces établissements.

• Eau de javel

L'un des éléments de la lutte de réduction des risques est le recours à l'eau de javel comme désinfectant efficace du matériel d'injection.

Conformément à la circulaire DGS/DH/DAP du 5 décembre 1996, l'eau de javel à 12° sous forme de berlingots de 120 ml est mise à disposition des détenus gratuitement. Elle est distribuée à l'entrée en prison puis tous les quinze jours.

La faible information sur les modalités d'utilisation de l'eau de javel et l'emploi de matériel de fortune ne résistant pas à la désinfection sont des éléments qui concourent à limiter l'impact de cette mesure dans la lutte contre l'infection à VIH et les hépatites B et C.

• Matériel stérile d'injection

Toutes les enquêtes sur les comportements à risque en détention confirment l'usage de drogue et la poursuite des pratiques à risque à l'intérieur des prisons.

Ces pratiques d'injection chez des patients recevant parfois une substitution et la nécessité de réduire la morbidité des infections liées au partage du matériel injectable sont des éléments qui plaident en faveur d'un renforcement de la politique de réduction des risques en milieu carcéral.

Plusieurs expériences d'échange de matériel stérile d'injection ont été menées dans différents pays européens (Allemagne, Suisse, Espagne), dans des centres de détention à effectif réduit. Le programme allemand a été mené dans deux prisons, l'une d'hommes (230 détenus), l'autre de femmes (170 détenues). L'impact sur l'état sanitaire des détenus a été favorable. Il n'a pas été constaté de séroconversion VIH, VHC et/ou VHB. Une amélioration de l'état physique et

psychique des détenus a été observée ainsi qu'une augmentation du nombre de patients traités pour leur toxicomanie.

Ces expériences montrent l'intérêt et la nécessité d'évaluer la mise en place d'un accès au matériel stérile d'injection en milieu carcéral au travers d'un programme pilote.

Plusieurs aspects sont à considérer au regard de l'organisation spécifique du milieu carcéral en particulier, le taille et le type d'établissement pénitentiaire, l'organisation des soins et les modes de délivrance du matériel (recours à des automates, gestion par les équipes médicales...).

Ce type d'expérience paraît plus difficile à mener dans une grosse maison d'arrêt que dans un centre de détention où les effectifs sont plus réduits.

Il faut également souligner que les phénomènes de violence à l'encontre des personnels soignants, des surveillants et entre détenus augmentent de manière préoccupante.

Prévention du risque sexuel

Dans la majorité des établissements pénitentiaires, les préservatifs sont, en principe, mis à la disposition des détenus. L'accès de ces préservatifs est toujours limité, il se fait en général uniquement dans les unités médicales.

Ils devraient être disponibles dans d'autres lieux (douches, couloirs, parloirs, bibliothèque...), mais cette accessibilité plus large se heurte au rejet parfois violent de la population carcérale et du personnel de surveillance.

La prison a le devoir d'organiser pour les détenus les conditions normales d'une sexualité. Cela passe par la constitution des unités de vie familiale dans lesquels les détenus pourront recevoir leur famille.

Traitement prophylactique post-exposition

En milieu carcéral, toute personne exposée à un risque de transmission, que ce soit dans un cadre professionnel, par blessure, par pratique d'injections de produits toxiques ou par relations sexuelles, doit pouvoir être prise en charge dans un délai court.

Les règles de consultation et de prescription doivent être identiques à celles pratiquées dans les services hospitaliers de référence.

Plusieurs points font la spécificité du milieu carcéral :

- la forte prévalence des infections à VIH et VHC, notamment dans les maisons d'arrêt qui oblige à considérer, lorsque la sérologie du patient source est inconnue, tout accident d'exposition comme étant potentiellement à risque ;

- la possibilité de voir des détenus refuser le test de dépistage au moment de l'accident, cette situation devant être acceptée par les soignants sans entraîner de préjudice pour le détenu ;

- les populations pouvant être confrontées à ce type de situation :
 - les personnels de santé travaillant dans les UCSA et les SMPR,
 - les personnels pénitentiaires,
 - les détenus.

Pour ces trois populations, les circuits de prévention doivent être parfaitement identifiés.

Pour les infirmières, médecins, dentistes et surveillants, les circuits de prévention passent le plus souvent par les urgences ou le service de référence de l'hôpital de proximité.

Pour les détenus, cette prise en charge passe par les UCSA, mais la poursuite des comportements à risque qui se pratiquent dans la clandestinité et l'existence de relations sexuelles, parfois violentes, souvent tardivement connues de l'administration pénitentiaire et de l'UCSA, rendent cette démarche prophylactique très difficile.

Vaccination contre l'hépatite B

Le taux d'immunisation contre l'hépatite B est insuffisant et varie de 4 à 25 % selon les études [18, 19]. La vaccination contre l'hépatite B doit être systématiquement proposée en détention, elle est en général bien acceptée par les détenus.

La politique de réduction des risques menée actuellement en milieu carcéral est insuffisante :

- les règles de prévention du risque parentéral ne sont pas uniformément appliquées dans l'ensemble des prisons françaises et les attitudes de prescription des traitements de substitution sont hétérogènes ;
- l'absence d'information sur les modalités d'utilisation de l'eau de javel concourt à limiter l'impact de cette mesure ;
- les préservatifs ne sont accessibles que dans les unités médicales dans la majorité des prisons ;
- dans le cadre de la politique de réduction des risques, une réflexion doit être menée sur l'installation, en milieu carcéral, de programmes d'échange de seringues.

La politique de réduction des risques doit s'accompagner :

- d'actions de formation en direction des personnels pénitentiaires ;
- d'actions d'éducation pour la santé destinées aux détenus ;
- le dépistage des virus des hépatites doit être renforcé.

En milieu carcéral, toute personne exposée à un risque de transmission, que ce soit dans un cadre professionnel, par blessure, par pratique d'injections de produits toxiques ou par relations sexuelles, doit pouvoir être prise en charge et recevoir un traitement antirétroviral prophylactique.

La forte prévalence des infections à VIH et VHC, notamment dans les maisons d'arrêt, oblige à considérer, lorsque la sérologie du patient source est inconnue, tout accident d'exposition comme potentiellement à risque.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE EN MILIEU FERMÉ

En milieu carcéral, la prise en charge médicale et le suivi thérapeutique d'un patient porteur de l'infection à VIH associée ou non à une hépatite chronique doivent répondre aux mêmes exigences qu'en milieu ouvert.

Infection par le VIH

Suivi clinique et biologique

Il existe des particularités à ce suivi médical et thérapeutique en milieu carcéral :

- ces patients sont, dans la très grande majorité, dans une extrême précarité sociale et d'un niveau éducatif bas ;
- ils ne sont pas ou peu suivis par un médecin de ville ou dans un centre hospitalier ;
- l'infection par le VIH apparaît parfois comme une pathologie abstraite ne nécessitant pas de traitement faute de symptômes.

Au cours de leur séjour en prison, l'objectif premier de la consultation médicale est donc de sensibiliser et d'encourager ces patients à une prise en charge médicale à l'extérieur.

Cette action passe par une information sur l'infection par le VIH, en particulier sur les modes de transmission, les complications, les indications et les bénéfices de la thérapeutique antirétrovirale.

Cette période de sensibilisation à l'infection par le VIH et de préparation à un traitement antirétroviral peut être longue, elle est indispensable à un projet thérapeutique valable.

Chez des patients présentant une immunodépression, il faudra organiser une surveillance régulière des infections opportunistes majeures.

L'accès à la consultation dans les UCSA se fait en principe sans difficulté. Beaucoup plus problématique est l'accès à une consultation spécialisée dans un centre hospitalier. Les difficultés d'obtention de cette consultation liées aux préjugés des médecins vis-à-vis de cette population et les contraintes logistiques de transport entraînent des délais de consultation parfois inacceptables et incompatibles avec une bonne prise en charge médicale.

En cas d'apparition de manifestations cliniques liées ou non au VIH, le patient doit bénéficier d'une prise en charge médicale et thérapeutique adaptée, dans un délai raisonnable.

L'hospitalisation doit se faire également dans un délai compatible avec l'état clinique du patient et dans une structure hospitalière adaptée laissée au choix du médecin.

La prévention de la transmission materno-fœtale du VIH obéit aux mêmes règles qu'en milieu ouvert. Une collaboration doit s'établir entre le médecin en charge de l'infection par le VIH et l'obstétricien, afin d'offrir à la patiente la meilleure prise en charge médicale possible.

Traitements antirétroviraux

Toutes les molécules antirétrovirales bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU sont disponibles en prison.

Il est donc possible d'initier ou de reconduire toutes les combinaisons antirétrovirales validées.

En revanche, en raison des conditions de détention et parfois des difficultés d'accès aux soins, certaines molécules comme l'abacavir, l'éfavirenz et la névirapine nécessiteront une attention plus grande de la part des prescripteurs, surtout en cas de primo-prescription.

Le renouvellement de la prescription, lors de la visite d'entrée en prison, pour les patients régulièrement suivis et traités à l'extérieur, doit se faire sans délai.

Chez des patients prenant irrégulièrement leur traitement en milieu ouvert, le traitement antirétroviral ne doit pas être automatiquement reconduit lors de la visite d'entrée. Celui-ci pourra être repris lors d'une consultation avec le médecin référent VIH de l'UCSA après avoir effectué un bilan sanguin et avoir eu un contact avec le médecin habituel. Cette consultation aura pour but d'apprécier l'évolution de l'infection à VIH, de revoir les indications thérapeutiques et le traitement antirétroviral.

Les modalités de prise en charge de l'échec thérapeutique en prison ne diffèrent pas de celles proposées à l'extérieur. Le génotypage doit être disponible dans la gestion de cet échec thérapeutique.

Co-infection par les virus des hépatites B et C

Suivi clinique et biologique

Les hépatites chroniques B et C ajoutent une difficulté supplémentaire au suivi clinique et biologique ainsi que dans la prise en charge thérapeutique de patients infectés le plus souvent depuis une vingtaine d'années.

Compte tenu de la rapidité d'évolution de l'hépatite C chronique dans cette population, il est particulièrement important de sensibiliser et d'informer ces

patients de la nécessité d'une surveillance régulière et d'une prise en charge thérapeutique.

Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique, dans un grand nombre de centres pénitentiaires, est un examen difficile à obtenir. Ce fait handicape et ralentit la prise en charge thérapeutique des patients.

Ces difficultés sont liées au manque d'information des patients sur cet examen, au déficit en personnel médical spécialisé, aux règles de détention des centres pénitentiaires et au manque de chambres sécurisées dans les centres hospitaliers référents.

L'utilisation de marqueurs biochimiques combinés pourrait tourner cette difficulté.

Traitement des hépatites

Le traitement des hépatites chroniques B et C répond aux mêmes règles de prescription et de surveillance qu'en milieu ouvert.

Le séjour en prison peut être l'occasion, dans des conditions bien spécifiques qui dépendent de la durée de séjour et du génotype du VHC, de débiter et de mener à son terme un traitement contre l'hépatite C chronique.

En revanche, les conditions de détention et de la structure psychique des patients sont à l'origine d'une grande réticence à la prescription d'interféron. Un bilan initial et un suivi psychiatrique paraissent indispensables à cette prescription.

Prise en charge des conduites addictives

La prise en charge des conduites addictives des détenus doit être effectuée conjointement par les UCSA et les SMPR en collaboration étroite avec les pharmacies.

Les patients doivent être systématiquement vus dans le cadre d'une visite d'arrivée assurée par les UCSA et les SMPR.

Au cours de cette visite d'entrée, la question de l'addiction et le repérage des poly-toxicomanies sont abordés et le traitement de sevrage ou de substitution mis en place.

Si le patient est déjà traité par méthadone ou buprénorphine, le médecin du SMPR ou de l'UCSA prendra contact avec le centre spécialisé ou le médecin généraliste pour confirmation du traitement et de sa posologie.

La poursuite du même traitement de substitution se fera pendant l'incarcération.

Au cours de cette prise en charge, il sera proposé systématiquement au patient un suivi psychologique.

La prescription doit se faire en rappelant aux patients les recommandations sur le bon usage du médicament.

L'organisation des soins varie en fonction de la taille et du type d'établissement. Dans de gros établissements, pendant les 7 premiers jours de prescription de buprénorphine, le patient pourra recevoir son traitement à l'unité de soins, puis dans une pochette anonymisée distribuée dans la cellule par le personnel soignant.

Devant le grand nombre de détenus traités par la buprénorphine, une dérogation peut être accordée afin de distribuer cette molécule en cellule.

La distribution de ce type de produits est fonction de la prescription médicale, certains patients recevront la buprénorphine de manière quotidienne, d'autres la recevront deux fois par semaine. La distribution de méthadone se fait quotidiennement à l'unité de soins.

En cas de consommation non officielle (trafic en promenade) de buprénorphine, il peut être proposé une prescription de buprénorphine dans le cadre d'une consultation médicale. Cette attitude qui peut paraître contradictoire, a pour objectif de réintégrer le détenu dans la filière de soins.

Lorsqu'un détenu toxicomane refuse tout traitement de substitution soit pour des raisons administratives (en cas d'expulsion), soit pour des raisons personnelles (échec antérieur, contrainte sanitaire, peur du racket), un traitement de sevrage à doses dégressives pourra lui être proposé. À l'issue du sevrage, il sera revu en consultation.

Dans tous les cas et quel que soit le traitement de substitution, le suivi après le retour à la liberté devra être organisé en collaboration avec un CSST ou un médecin généraliste.

Une consultation spécialisée en alcoologie peut parfois être proposée aux détenus présentant une alcoolo-dépendance. Ces antennes d'alcoologie sont au nombre de quatre en France, chiffre insuffisant en regard du problème de l'alcool et de la prévalence de l'hépatite chronique dans cette population.

Préparation à la sortie

Le suivi médical et thérapeutique débuté en milieu carcéral ne peut s'inscrire que dans la continuité, c'est-à-dire après la sortie de prison.

Il paraît donc important que le patient porteur d'une pathologie chronique puisse se voir proposer au cours de sa détention un projet médico-social de sortie.

Cette préparation à la sortie doit comporter deux actions principales :

– une action médicale qui passe par la constitution du dossier médical qui sera remis au patient quelques jours avant sa libération, associant un résumé de l'état clinique du patient, les résultats biologiques et immuno-virologiques, une

ordonnance du traitement antirétroviral et un rendez-vous de consultation dans un service hospitalier spécialisé dans la prise en charge des patients VIH ;

– une action sociale, beaucoup plus difficile à préparer et à organiser.

Les patients séropositifs pour le VIH sont, pour la majorité d'entre eux, dans une situation socio-économique très difficile qui n'est pas compatible avec un suivi médical et thérapeutique correct après leur libération.

Faut-il le rappeler ? La mission de réinsertion est sous la responsabilité de l'administration pénitentiaire par l'intermédiaire des services pénitentiaires d'insertion et de probation.

Le temps de l'incarcération devrait permettre d'améliorer certaines situations sociales.

Malheureusement, l'action socio-éducative menée par le service d'insertion et de probation n'apparaît pas pertinente au regard des prises en charge des patients séropositifs pour le VIH. Le retour à la liberté se fait toujours pour ces personnes dans la plus grande précarité, handicapant fortement le suivi médical et thérapeutique prévu à leur sortie. Le manque de coordination entre les structures médicales et les services d'insertion et de probation ne peut expliquer, à lui seul, ce constat. Les services d'insertion et de probation sont parfois confrontés aux récidives multiples des détenus et au manque criant de solutions sociales lors de la sortie de prison, en particulier aux difficultés d'hébergement et à l'absence de revenu, ce qui explique parfois leur désinvestissement.

En milieu carcéral, en 2002, le contraste est grand entre l'amélioration de la prise en charge médicale et l'absence d'une véritable politique sociale. Il est paradoxal d'observer qu'il est aujourd'hui possible de prescrire un traitement pour plus 1 500 euros/mois à des patients qui n'auront aucune structure d'accueil à la sortie de prison.

Par ailleurs, les reprises des droits sociaux ne peuvent s'établir qu'une fois les personnes sorties de détention pour celles qui sont en situation administrative régulière.

La prise en charge sociale s'organise, le plus souvent, dans les services sociaux des services hospitaliers ou des associations qui prennent en charge ces patients.

Un partenariat plus institutionnel des assistants sociaux de l'hôpital avec les travailleurs sociaux de l'administration pénitentiaire s'impose.

L'implication des CISIH dans la continuité des soins et dans l'aide à la résolution des situations difficiles paraît prépondérante.

• Droits et dispositifs d'insertion pour les personnes sortant de prison

Toute personne peut bénéficier, à sa demande, pendant les six mois suivant sa date de libération, de l'aide des travailleurs sociaux du service pénitentiaire d'insertion et de probation de sa résidence (Art. D554 du Code de procédure pénale). Cette aide s'exerce en liaison avec d'autres services de l'État (ANPE, caisse primaire d'assurance maladie), des collectivités locales (caisse

d'allocations familiales) et territoriales (centre communal d'action sociale [CCAS], service d'action sociale du conseil général...) et avec la participation d'autres organismes publics ou privés (associations...).

- Quelles sont les allocations dont ne peuvent plus bénéficier les personnes incarcérées ?

Si la personne incarcérée percevait le RMI avant son incarcération, le versement du RMI est suspendu au 61^e jour. Elle n'est toutefois pas radiée du dispositif RMI si son incarcération est inférieure à 4 mois. À la sortie de prison, elle doit communiquer à la caisse d'allocations familiales son « billet de sortie ».

La prise en charge médicale et thérapeutique du VIH et des hépatites chroniques doit être équivalente à celle proposée en milieu hospitalier.

La prise en charge médicale en détention n'a de valeur que si elle s'inscrit dans la continuité, d'où l'importance de la préparation à la sortie de prison.

La préparation à la sortie devrait aider à l'amélioration de la situation sociale de cette population particulièrement vulnérable ; elle est actuellement inexistante.

POINTS PARTICULIERS

Secret médical

Le code de déontologie médical affirme que « le secret médical, institué dans l'intérêt des patients, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi ».

La prison est un lieu où tout se sait et dans lequel le secret médical est difficile à préserver.

Les jours de consultation et le nom du médecin qui assure la consultation spécialisée, la distribution des médicaments même si elle se fait dans des enveloppes anonymisées, la prise des traitements en présence de co-détenus, sont quelques-uns des éléments qui concourent à la rupture de la confidentialité.

En raison d'un manque d'information sur l'infection à VIH et en particulier les modes de transmission, il peut exister des réactions d'intolérance majeure entre détenus. La connaissance du diagnostic par les autres détenus peut entraîner une mise à l'écart du patient et des difficultés dans sa vie quotidienne.

Sur ces arguments, certains détenus refusent le dépistage proposé lors de l'incarcération ou la mise sous traitement antirétroviral.

Mise en liberté et aménagement de peine

Si un médecin exerçant en milieu pénitentiaire estime que l'état de santé de l'un de ses patients détenus justifie d'une mise en liberté ou d'un aménagement de peine, il lui appartient de saisir, dans le strict respect du secret médical, les autorités judiciaires compétentes afin qu'une expertise puisse être ordonnée.

Si pendant l'instruction du dossier judiciaire, le pronostic vital est mis en jeu, il est de la mission de ces médecins d'informer le magistrat de l'éventualité du décès.

L'article 10 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé permet aux magistrats de suspendre l'incarcération « quelle que soit la nature de la peine ou la durée de la peine restant à subir, et pour une durée qui n'a pas à être déterminée, pour les condamnés dont il est établi qu'ils sont atteints d'une pathologie engageant le pronostic vital ou que leur état de santé est durablement incompatible avec le maintien en détention, hors les cas d'hospitalisation des personnes détenues en établissement de santé pour troubles mentaux (...) ».

Détenus étrangers en situation irrégulière (*voir Chapitre 23*)

La proportion d'étrangers incarcérés a augmenté de façon régulière ces dernières années. Certaines pathologies sont identifiées comme étant des « contre-indications » à un retour dans le pays d'origine, en raison de l'absence d'accès à un suivi spécialisé ou à des médicaments.

Un protocole a pu être mis en place dans certains établissements. Il permet d'agir avant que la personne expulsée ne soit reconduite à la frontière.

Compte tenu de la situation difficile des étrangers en situation irrégulière à leur sortie de prison, il est impératif de débiter les démarches administratives et d'organiser une prise en charge médico-sociale pendant la détention.

Études cliniques en prison

L'article L. 209-5 de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales modifiée par la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 mentionne que « les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 333 et L. 342 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicitées à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé ».

La situation actuelle des patients séropositifs pour le VIH majoritairement porteurs d'une hépatite C chronique, implique qu'une réflexion soit menée sur la conduite d'études cliniques en milieu carcéral.

Compte tenu de la gravité et de la forte prévalence de l'hépatite C, associées aux difficultés thérapeutiques de cette pathologie en milieu carcéral, il doit être possible d'envisager dans les années à venir que des études sur de nouvelles molécules anti-VHC, par exemple, puissent être ouvertes à des patients privés de liberté.

Outre le bénéfice clinique et thérapeutique pour les patients, cette démarche aurait pour effet d'améliorer et de faciliter la préparation à la sortie des patients et leur suivi en milieu hospitalier en resserrant les liens entre les UCSA et les CISIH.

Cette action permettrait également de rompre l'isolement (dont se plaignent souvent les médecins qui interviennent en milieu carcéral), de les intégrer à des équipes de recherche clinique et ainsi d'améliorer la prise en charge médicale et thérapeutique des patients incarcérés.

Actuellement, les patients qui sont inclus dans une étude clinique, avant leur incarcération, ont la possibilité de poursuivre cette participation pendant leur séjour en prison. En revanche, les difficultés logistiques liées aux protocoles, les contraintes de l'incarcération et la confidentialité judiciaire parfois réclamée par le patient incarcéré vis-à-vis de l'équipe hospitalière rendent cette démarche difficile.

Compte tenu du caractère spécifique de la population à laquelle s'adresse cette recherche, il est important d'exiger des garanties supplémentaires aux règles déjà en vigueur dans tout protocole.

- Ces études devraient être cautionnées obligatoirement par l'agence nationale de recherche sur le SIDA.
- L'acceptation d'une participation à une étude ne doit pas être assujettie à l'obtention d'avantages ou de privilèges, de même son refus ne doit pas entraîner de conséquences.
- En prison, le patient devra pouvoir être suivi dans les conditions imposées par le protocole et sa sortie organisée afin que la poursuite de l'étude se fasse dans les meilleures conditions.

Le secret médical doit être respecté en milieu pénitentiaire.

Si un médecin exerçant en milieu pénitentiaire estime que l'état de santé d'un de ses patients détenus justifie d'une mise en liberté ou d'un aménagement de peine, il lui appartient de saisir dans le strict respect du secret médical, les autorités judiciaires compétentes afin qu'une expertise puisse être ordonnée.

Dans son principe, la loi «HURIET » n'interdit pas de mener une recherche biomédicale en milieu carcéral. La situation actuelle des patients séropositifs pour le VIH majoritairement porteurs d'une hépatite C chronique implique qu'une réflexion soit menée sur la conduite d'études cliniques en milieu carcéral.

Points forts et recommandations

- Les patients séropositifs pour le VIH doivent recevoir en milieu carcéral une prise en charge médicale et thérapeutique équivalente à celle proposée en milieu ouvert :
 - il est possible d'initier ou de reconduire toutes les combinaisons antirétrovirales validées. Toutes les molécules antirétrovirales bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU nominative ou de cohorte sont disponibles ;
 - chez des patients présentant une immunodépression sévère, il faudra organiser une surveillance régulière des infections opportunistes majeures ;
 - si l'état clinique du patient justifie une consultation hospitalière ou une hospitalisation, celle-ci devra s'organiser dans les meilleurs délais sans préjudice pour le patient.
- Chez les patients co-infectés VIH/VHC, compte tenu de la rapidité d'évolution de l'hépatite C chronique :
 - il est particulièrement important de sensibiliser et d'informer ces patients de la nécessité d'une surveillance régulière et d'une prise en charge thérapeutique ;
 - les modalités d'accès à la ponction biopsie hépatique doivent être organisées et simplifiées ;
 - le suivi clinique et thérapeutique doit être équivalent à celui proposé en milieu ouvert.
- Cette prise en charge médicale et thérapeutique n'a de valeur que si elle s'inscrit dans la continuité. Il est donc nécessaire :
 - de sensibiliser les patients à un suivi médical après leur sortie de prison ;
 - d'organiser au mieux socialement la sortie de détention. La préparation à la sortie implique une collaboration et une coordination des services pénitentiaires d'insertion et de probation et des services médicaux ;
 - de renforcer le partenariat entre les centres pénitentiaires et les structures associatives ou hospitalières qui prendront en charge ces patients.
- Le suivi médical et thérapeutique doit s'accompagner d'une politique de réduction des risques pleinement appliquée. Cette action doit se faire avec l'appui de l'administration pénitentiaire et doit s'inscrire dans une approche de santé plus globale :
 - l'accès aux traitements de substitution notamment doit être réel et uniforme dans l'ensemble des prisons françaises. Un état des lieux prison par prison paraît indispensable afin d'identifier et de recenser les établissements où la prescription de traitements de substitution pose problème, la DDASS pouvant choisir de faire intervenir un médecin extérieur dans ces établissements ;
 - les actions de formation en direction des personnels pénitentiaires et des actions d'éducation pour la santé destinées aux détenus s'inscrivent dans la politique de lutte contre le VIH et les hépatites ;
 - l'accès aux préservatifs et à l'eau de javel doit être élargi et les détenus doivent être informés de l'existence de telles actions ;
 - la prison a le devoir d'organiser pour les détenus les conditions normales

d'une sexualité. Cela passe par la constitution des unités de vie familiale dans lesquels les détenus pourront recevoir leur famille.	

BIBLIOGRAPHIE

1. MOUQUET C., DUMONT M., BONNEVIE M.C. La santé à l'entrée en prison : un cumul de facteurs de risque. DREES, Études et résultats 1999 : 4.
2. GOUDEAU et al. Vaccins 1995 ; 13 : 22-25.
3. ROTILY M. et al. Réduction des risques de l'infection à VIH et des hépatites en milieu carcéral : prévalences des pratiques à risques et analyse des contraintes et de la faisabilité des programmes de réduction des risques en milieu carcéral, Rapport ORS PACA 1998.
4. ROTILY M., WEILANDT C., BRD S.M. et al. Surveillance of HIV infection and related risk behaviour in European prisons. A multicentre pilot study. Eur J Public Health 2001 ; 11 : 243-250.
5. GORE S.M., BIRD A.G., BURNS S.M. et al. Drug injection and HIV prevalence in inmates of Glenochil prison. BMJ 1995 ; 310 : 293-296.
6. EDWARDS A., CURTIS S., SHERRARD J. Survey of risk behaviour and HIV prevalence in an English prison. Int J STD AIDS 1999 ; 10 : 464-466.
7. DUFOUR A., ALARY M., POULIN C. et al. Prevalence and risk behaviours for HIV infection among inmates of a provincial prison in Quebec City. AIDS 1996 ; 10 : 1009-1015.
8. MULLER R. et al. Imprisonnement : a risk factor for HIV infection counteracting education and prevention programmes for IDUs. AIDS 1995 ; 9 : 183-190.
9. TAYLOR A., FRISCHER M., GREEN S.T. et al. Low and stable prevalence of HIV among drug injectors in Glasgow. Int J STD AIDS 1994 ; 5 : 105-107.
10. CHURTIE B. HIV outbreak investigated in Scottish jail, 1993, BMJ 307 (6975), 289-292 (1995).
11. TAYLOR A. Outbreak of HIV infection in a Scottish prison, 1995, BMJ 310 (6975), 289-292 (1995).
12. BREWER T.F., VLAHOV D. et al. Transmission of HIV-1 within a statewide prison system. AIDS 1988 ; 2 : 363-367.
13. HAMMET T. et al. AIDS in correctional facilities, Washington DC, The National Institute of Justice, 1995.
14. Hepatitis C virus transmitted by tattooing needle. Lancet 1991 ; 338 : 460.
15. LIMENTANI A. et al. An outbreak of hepatitis B from tattooing. Lancet 1979 ; 2 : 86-88.

16. ROTILY M., PRUDHOMME J., DOS SANTOS PARDAL et al. Connaissances et attitudes du personnel de surveillance pénitentiaire face au VIH/SIDA : une enquête européenne. *Santé Publique* 2001 ; 13 : 325-338.
17. DURAND E. Évolution de la substitution par buprénorphine haut dosage à la maison d'arrêt de Fleury-Mérogis depuis 1996. *Ann Med Interne* 2001 ; 152 : 2S9-2S14.
18. BIRD A.G. et al. Harm reduction measures and injecting inside prison versus mandatory drugs testing : results of a cross sectional anonymous questionnaire survey. *BMJ* 1997 ; 315 : 21-24.
19. ROTILY M. et al. Tree quarters of one French prison population needed immunisation against hepatitis B. *BMJ* 1997 ; 315 : 61.

Rapports

- BOUNHIK P., JACOB E., MAILLARD I., TOUZÉ S. L'amplification des risques chez les usagers de drogues : prison-polyconsommation-substitution. Rapport RESSCOM, 1999.
- DGS/DAP. Rapport de la mission Santé-Justice sur la réduction des risques de transmission du VIH et des hépatites virales en milieu carcéral. Décembre 2000.
- EMMANUELLI J. Présentation sommaire du rapport de la mission Santé-Justice sur la réduction des risques de transmission du VIH et des hépatites virales en milieu carcéral. *Transcriptase* n° 98, 27-31, 2002.
- EMMANUELLI J., LERT F., VALENCIANO M. Caractéristiques sociales, consommations et risques chez les usagers de drogues fréquentant les programmes d'échange de seringue en France, InVS-INSERM, 1999.
- MOUQUET C., DUMONT M., BONNEVIE M.C. La Santé à l'entrée en prison : un cumul de facteurs de risque. *DREES, Études et résultats*, 1999 ; 4.
- PRUDHOMME J., BEN DIANE M.K., ROTILY M. Évaluation des Unités pour Sortants (UPS). Rapport final premier volet. OFDT, mars 2001.
- ROTILY M. et al. Réduction des risques de l'infection à VIH et des hépatites en milieu carcéral : prévalences des pratiques à risques et analyse des contraintes et de la faisabilité des programmes de réduction des risques en milieu carcéral. Rapport ORS PACA, 1998.

Organisation des soins

L'introduction en 1996 des multithérapies antirétrovirales, a eu un retentissement important et durable sur la nature et l'organisation des soins apportés aux personnes atteintes.

La nature complexe et évolutive de la thérapeutique antirétrovirale a eu pour conséquence une accentuation du caractère spécialisé de sa conduite par des équipes mettant en œuvre de nouveaux outils biologiques (tests de résistance, dosages médicamenteux).

L'émergence d'effets indésirables tardifs des traitements a introduit un nouveau défi dans la prise en charge, en imposant la collaboration de nouveaux intervenants (métaboliciens, cardiologues, plasticiens...). Par ailleurs, les co-infections par les virus des hépatites B et C ont dû être prises en compte dans la stratégie thérapeutique.

La nécessité d'une observance correcte d'un traitement au long cours et la précarité croissante des personnes prises en charge ont renforcé le caractère impératif d'un accompagnement médical, psychologique et social.

Modalité de soins spécifique et réglementée, la prise en charge des personnes exposées à un risque d'infection par le VIH a généré une activité nouvelle et croissante d'accueil, de traitement à visée préventive et de suivi.

De façon remarquable, alors que la maladie VIH prend les caractères d'une maladie chronique, la dynamique médicale de sa prise en charge reste très évolutive et se veut encore novatrice.

CONSTAT DEBUT 2002

La description et l'analyse de la situation actuelle, préliminaires à la formulation des recommandations, ont été faites par les membres du groupe de travail « Organisation des soins ». Pour réaliser cette analyse, ceux-ci ont utilisé les sources de données à leur disposition, très variables suivant les domaines. Pour le constat portant sur l'hôpital et le court séjour, le groupe a pu s'aider de

différentes sources, type DMI-1... En ce qui concerne les CISIH, une consultation spécifique a été réalisée dans le cadre de ce rapport portant sur les CISIH et aussi sur l'organisation des soins en général. Pour les réseaux, l'activité libérale et la psychiatrie, force est de constater qu'il existe peu de données. C'est donc l'avis des membres du groupe qui motive principalement le constat et les recommandations élaborées.

DISPOSITIF DE SOINS

Services hospitaliers de court séjour.
Une activité soutenue et évolutive

Globalement, le nombre de patients suivis dans les services hospitaliers a connu une forte croissance entre 1995 et 2000 (dans 24 établissements suivis dans le DMI-2, le nombre de patients est passé de 10 820 à 15 549, soit 43 % d'augmentation) ; cette tendance semble s'atténuer entre 1999 et 2000.

Les types de recours aux soins hospitaliers ont largement évolué durant ces années avec un transfert des recours de l'hospitalisation à temps complet vers les consultations.

En effet, les traitements antirétroviraux ont permis, en améliorant le statut immunitaire, de réduire fortement l'incidence des infections opportunistes génératrices d'une morbidité et d'une mortalité importantes.

L'activité de soins liée à ces complications opportunistes, notamment dans le cadre d'hospitalisations complètes ou de soins à domicile, a connu une réduction sensible. Cependant, la découverte fréquente de l'infection à VIH à un stade évolué et des complications peu influencées par le traitement antirétroviral supposent encore un fréquent recours à des structures de soins aigus ou prolongés. Ainsi, entre 1995 et 2000, le nombre de recours à l'hospitalisation à temps complet a diminué de 46 %. Cependant, la décroissance de l'hospitalisation traditionnelle s'est surtout fait sentir entre 1995 et 1997 et le nombre de séjours en hospitalisation complète affiche une certaine stabilité depuis 1997. Les durées moyennes de séjour sont voisines de 10 jours depuis 1997.

Les recours à l'hospitalisation de jour ont diminué de 20 % entre 1995 et 2000 mais sont relativement stables depuis fin 1998.

À contrario, le suivi de personnes traitées et la prise en charge de nouveaux patients ont conduit à une augmentation régulière des files actives en **consultation**. Le recours aux consultations a ainsi augmenté de 42 % entre 1995 et 1999 et semble s'être stabilisé en 2000.

La typologie des patients accueillis laisse apparaître une présence significative de personnes précarisées (moins d'usagers de drogues actifs mais plus de personnes démunies) et migrantes. Cette évolution accroît les recours nécessaires aux assistantes sociales et psychologues.

Les problématiques nouvelles liées à l'observance et à la tolérance à long terme des traitements antirétroviraux réclament une approche **multidisciplinaire**.

Les unités spécialisées VIH, du fait des complications métaboliques et cardiovasculaires des traitements antirétroviraux, des nouvelles problématiques liées à la procréation, des comorbidités (co-infection VIH-VHC, toxicodépendance, tabagisme), ont été amenées à établir des collaborations avec d'autres spécialités. Si certains laboratoires hospitaliers ont vu, avec la réduction des infections opportunistes, leur activité liée au VIH diminuée, d'autres ont été sollicités du fait de l'évolution de la prise en charge (laboratoires de virologie, de pharmacologie).

L'importance de l'éducation à la santé a renforcé le rôle d'accompagnement des infirmières et diététiciennes. La qualité et la cohérence des soins impose au médecin hospitalier prescripteur, outre son rôle propre, un impératif de coordination des interventions et de participation aux réunions de réflexions et de propositions collégiales.

L'augmentation des files actives, l'alourdissement de la prise en charge des patients ambulatoires, l'absence d'implication de nouveaux services hospitaliers, et la non-progression des moyens humains ont abouti à une saturation des consultations hospitalières dans les unités spécialisées VIH. La réponse aux nouvelles problématiques (files actives croissantes, populations en difficulté, prise en charge des troubles métaboliques) est gênée par un retard d'adaptation des moyens aux nouveaux besoins.

Depuis 1997, les services d'urgence et les services référents VIH ont été amenés à organiser et assurer l'accueil des personnes après exposition accidentelle au VIH, la mise en place des traitements prophylactiques et leur suivi. Cette activité nouvelle et spécialisée a nécessité une réponse spécifique (formation des urgentistes, procédures d'accueil).

Les **pharmacies hospitalières** ont développé des structures de dispensation depuis le début de l'épidémie en développant des modes de dispensation et de suivi adaptés (validation des ordonnances, dossiers de suivis, fiches d'informations et d'aide à l'observance).

Cette implication constitue un atout majeur en terme d'organisation médico-pharmaceutique et permet un accès facilité en toute sécurité à l'innovation thérapeutique.

Or le nombre de patients a augmenté et les moyens humains, informatiques et en termes de locaux apparaissent inadaptés actuellement et nécessiteront d'être évalués au regard de l'activité.

Soins de suite et de longue durée. Un déficit problématique

Situation actuelle

La nécessité de recourir aux services de soins de suite et de réadaptation (SSR) pour accueillir certains patients infectés par le VIH a émergé au début des années 1990, en raison de la prolongation de la durée de leur prise en charge dans les services hospitaliers de court séjour. À cette époque, des moyens, tant en budget de fonctionnement qu'en densité de personnels formés à la pathologie VIH, avaient été attribués pour environ 300 lits répartis dans divers services de SSR situés principalement dans les trois régions les plus touchées (Ile-de-France, Rhône-Alpes et PACA). Dix ans plus tard, il faut bien constater que nous sommes dans l'incapacité de savoir si les structures valorisées par ce « fléchage » SIDA sont pérennes et si les efforts budgétaires consentis ont été poursuivis alors que la généralisation des traitements antirétroviraux a des répercussions importantes sur leurs budgets de fonctionnement. De plus, l'absence d'enquêtes transversales ciblées ne permet ni d'apprécier les besoins actuels de la filière d'amont ni d'évaluer le service rendu. Le PMSI-SSR pourrait à terme permettre d'obtenir des données à la fois qualitatives et quantitatives sur l'implication des SSR dans la prise en charge de la maladie VIH mais son recueil n'est opérationnel que depuis le premier semestre 1999 et le contrôle de la qualité des informations collectées n'a pas encore été réalisé.

L'apparition des combinaisons antirétrovirales a largement contribué à modifier les missions des structures de SSR fléchées SIDA, qui étaient antérieurement très impliquées dans la poursuite de soins aigus techniquement lourds et/ou dans l'accompagnement en fin de vie. Ce recentrage s'est opéré principalement vers la prise en charge au long cours des déficiences motrices et/ou cognitives induites par les complications neurologiques de l'infection par le VIH (NeuroSIDA). Cette typologie neurologique concerne maintenant plus de 3 patients infectés par le VIH sur 4 admis en SSR. Dans les autres cas, le motif de prise en charge est souvent centré sur les problèmes nutritionnels.

Il est actuellement impossible d'évaluer la prévalence (non prise en compte actuellement dans le DMI-2) des patients VIH+ dont le handicap cognitif et/ou moteur s'est pérennisé à l'issue de la phase aiguë de leur maladie neurologique et qui pourraient relever d'une hospitalisation en SSR ou dans une structure de soins prolongés. On peut cependant postuler que cette prévalence ne cesse d'augmenter compte tenu d'une part de la réduction du nombre des décès et d'autre part de la stabilisation du nombre de nouveaux cas (environ 500) de NeuroSIDA qui viennent chaque année abonder la file active. Environ un tiers de ceux-ci présenteront au décours un handicap sévère justifiant une prise en charge spécialisée.

Bon nombre des services de SSR impliqués ont su développer sur la double thématique (réadaptation fonctionnelle et nutrition) un pôle de compétence reconnu par les filières d'amont. Parmi les missions actuelles de ces services, la

requalification à l'autonomie pour les actes de la vie quotidienne permettant un retour au domicile occupe désormais une place prépondérante.

Points faibles

- Il persiste encore de grandes inégalités inter-régionales en ce qui concerne l'offre de prise en charge en SSR pour les patients VIH+, même si l'on ne dispose pas de données précises sur le service rendu région par région, faute d'enquête récente.

- Concernant les modalités de prise en charge en SSR, il y a encore une grande disparité dans les moyens mis en œuvre. Certaines structures ne disposent toujours pas de la présence d'un personnel de rééducation qualifié et en nombre suffisant.

- Dans un certain nombre de cas, la demande d'admission en SSR fléchés SIDA reste une tentative de répondre uniquement à une situation de précarité sociale (hébergement, permanence de l'accès aux soins de base...). Cette problématique qui témoigne de l'insuffisance quantitative et qualitative des structures d'accueil non médicalisées déjà existantes n'a en vérité aucune spécificité liée au VIH.

- Dans les perspectives actuelles de pérennisation des handicaps, la filière d'aval des services de SSR fléchés SIDA est dans une situation particulièrement critique, qui contribue à accroître d'une part les délais d'admission et d'autre part les durées de séjour dans le secteur SSR.

Les facteurs limitant les possibilités de retour au domicile d'un patient VIH+ après un séjour en SSR sont bien identifiés : présence d'un déficit cognitif permanent et/ou de troubles psycho-comportementaux, absence d'entourage aidant, situation de précarité sociale (faible niveau de ressources, logement absent ou inadapté au handicap, migrants d'origine subsaharienne...). L'absence de structures d'aval de longue durée aboutit aussi à fixer durablement (parfois pendant plusieurs années) environ 10 % des patients admis en SSR dans une même structure (ou à induire un nomadisme hospitalier de SSR en SSR).

- Trois niveaux d'insuffisance peuvent être identifiés dans l'organisation de cette filière d'aval : inadéquation de l'offre en ce qui concerne les structures de maintien au domicile (personnel non formé, horaires proposés insuffisants ou inadaptés) ; déficit de place en appartements de coordination thérapeutique susceptible d'accueillir des patients dépourvus de logement et avec un handicap mineur ; **absence totale de structures hospitalières de soins prolongés dédiées à l'accueil de personnes âgées de moins de 60 ans.**

Psychiatrie : une interface à développer

La mise à disposition dès 1996 des multithérapies antirétrovirales a eu plusieurs conséquences au plan des interventions dans le soutien psychologique et les soins psychiatriques.

Le nombre d'infections opportunistes à manifestations neuro-psychiatriques a baissé, sans disparition toutefois des formes déficitaires de neuroSIDA.

Les facteurs psychologiques et les comorbidités psychiatriques qui favorisent ou empêchent l'observance des traitements constituent un élément important dans la problématique de l'adhésion au projet de soins.

La clinique des symptômes psychiatriques est focalisée vers les troubles de l'adaptation à l'évolution de l'infection par le VIH sous traitements au long cours et, en particulier, la grande fréquence des effets indésirables liés aux antirétroviraux (lipodystrophies, effets neuro-psychiatriques de certains antirétroviraux). Les états dépressifs constituent un motif fréquent d'appel aux psychiatres dans le cadre des soins liés au VIH avec une incidence qui semble sous-estimée.

Il semble qu'on constate une augmentation significative d'une demande de recours aux intervenants psychologues et psychiatres dans les unités de soins spécialisées dans la prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Outre l'augmentation des files actives, cette demande est associée à une augmentation des prises en charge de polypathologies dans un contexte cumulant souvent des facteurs de vulnérabilité psycho-sociale majeurs.

Les facteurs limitants à la prise en charge psychologique et psychiatrique sont l'insuffisance de consultations ciblées dans les services de soins VIH malgré le développement significatif de la psychiatrie de liaison, souvent saturée par les demandes des autres services cliniques.

Les institutions psychiatriques comme les secteurs psychiatriques ou les établissements privés sont peu concernées par le suivi au long cours de l'infection par le VIH, en dehors des complications aiguës psychiatriques, troubles thymiques ou états psychotiques aigus et certains troubles graves du comportement pouvant justifier des modalités d'hospitalisation libre ou par contrainte.

Parmi les patients présents à l'hôpital, les usagers de drogues injectables constituent un groupe particulièrement fragile en terme d'insertion professionnelle et sociale. Le dispositif d'accueil et de soins aux patients usagers de drogue infectés par le VIH s'est développé grâce à la mise en place des équipes de liaisons hospitalières de soins aux usagers de drogues et des pôles d'addictologie. Dans le cadre des pharmacodépendances aux opiacés, la possibilité récente d'une primo-prescription hospitalière de la méthadone devrait permettre de favoriser l'accès au traitement de substitution par la méthadone et renforcer la cohérence de la prise en charge VIH. Ce dispositif favorise une meilleure articulation hôpital général/service de psychiatrie et services médicaux en prison, en particulier dans le cadre de la prise en charge des détenus toxico-dépendants ou sous traitements de substitution opiacée (*voir Chapitre 25*).

Il n'existe aucune donnée chiffrée précise sur les hospitalisations en milieu psychiatrique, service de psychiatrie d'hôpital général ou service de psychiatrie de secteur, concernant les patients infectés par le VIH. Aucune donnée chiffrée n'est disponible concernant la prise en charge psychiatrique des personnes vivant avec le VIH auprès des psychiatres installés en pratique libérale. Cependant, l'efficacité des multithérapies antirétrovirales semble avoir permis à de nombreux patients de reprendre un travail, favorisant le recours à des soins en ville, et à une prise en charge psychothérapique ou psychiatrique en cabinet libéral ou dans les consultations des services de psychiatrie de secteur.

Les collaborations entre équipes psychiatriques et services de soins VIH connaissent une grande disparité selon les départements. Selon une enquête réalisée en 1998, 16 commissions psychiatriques des CISIH ont été créées dans 14 départements à forte prévalence de cas de SIDA.

Secteur libéral (médecins et pharmaciens) :
une spécialisation de fait

Les modalités concrètes de l'implication des médecins généralistes dans la prise en charge de l'infection par le VIH n'ont pas fait l'objet de travaux récents en France, c'est-à-dire postérieurs à l'introduction des trithérapies.

Il existe une demande significative de patients qui, travaillant, ou en cours de réinsertion, ne peuvent plus subir les contraintes d'une consultation hospitalière. La ville apparaît alors comme le seul secteur médical capable de s'adapter aux impératifs horaires de ces patients. De même, certains patients précarisés consultent plus volontiers en ville qu'à l'hôpital.

La consultation du médecin généraliste est souvent le lieu privilégié qui permet au patient d'énoncer ses difficultés, tant au plan social, que psychologique, du point de vue du vécu quotidien de la maladie et de ses traitements. Connaissant son patient dans son environnement quotidien, le médecin généraliste est bien placé pour comprendre les problèmes liés à l'observance et à la tolérance des médicaments, et pour juger de ce qui est faisable et réalisable dans la durée. Il peut proposer une prise en charge individualisée, tenant compte des antécédents personnels ou familiaux, du mode de vie et des facteurs de risques. Le médecin peut s'intégrer là dans un réel travail d'équipe avec l'hôpital et le réseau ville-hôpital.

Face à l'infection par le VIH, le degré d'implication des généralistes français est variable.

La majorité des médecins généralistes français rencontre peu de patients infectés par le VIH. Leur rôle est néanmoins capital dans la prévention, le dépistage, le diagnostic précoce, l'attention portée aux effets secondaires des traitements et aux interactions médicamenteuses, et la prise en charge des problèmes psychologiques et sociaux.

Dans les années 1980-1990, s'est constitué (souvent autour des réseaux ville-hôpital pour le VIH) un noyau, proportionnellement peu nombreux, de médecins

généralistes plus impliqués dans la prise en charge de cette infection. Ceux-ci ont acquis des compétences de haut niveau dans ce domaine, ont souvent des postes d'attachés dans des services hospitaliers, et assument le suivi d'un nombre notable de personnes vivant avec le VIH.

Les différentes problématiques concernant l'implication du pharmacien de ville sont semblables à celles des médecins de ville.

La pharmacie est un lieu de proximité familier au patient, favorable pour une prise en charge personnalisée. Les pharmaciens de ville connaissent bien l'environnement socio-médical du patient et peuvent aborder tous les problèmes de santé tout en apportant leurs conseils et le suivi nécessaire.

Le nombre de patients suivis par officine est hétérogène, pourtant certains pharmaciens se sont engagés activement dans le suivi de ces patients. L'investissement demandé en temps et en moyens est plus important que dans d'autres pathologies. La nécessité d'une formation spécialisée est indispensable afin de suivre les évolutions des stratégies thérapeutiques. Or, les conditions actuelles ne permettent pas une reconnaissance de ces pharmaciens qui ont choisi de s'investir dans des actions de santé publique (toxicomanie, hépatite C).

STRUCTURES D'ORGANISATION

CISIH : des actions variées, une reconnaissance inégale

La prise en charge hospitalière des personnes atteintes par le VIH a bénéficié du rôle coordinateur des Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) créés en 1987. Ils sont aujourd'hui au nombre de 31. Les missions des CISIH définies par la lettre DH/SPE n° 72-23 du 2 juin 1988 sont d'associer étroitement les unités cliniques, médico-techniques et de recherche de façon à offrir une meilleure qualité de soin et de service aux usagers. Ces missions concernent aussi l'amélioration du suivi épidémiologique, le renforcement de l'organisation et de l'exploitation des essais thérapeutiques, le soutien à l'effort de la formation auprès des personnels médicaux et paramédicaux des autres établissements concernés par l'accueil des patients. Au cours des quinze dernières années, la montée en charge de l'épidémie d'infection à VIH a pesé de façon croissante sur les structures de soins. Dans ce contexte, la mise en place des CISIH s'est avérée être un atout essentiel pour une prise en charge adaptée et une recherche clinique de qualité.

Les éléments qui suivent proviennent de l'avis des membres du groupe « Organisations des soins » et de la consultation des coordinateurs médicaux et administratifs des CISIH réalisée spécifiquement dans le cadre de ce rapport.

• **Les missions** de coordination des soins et d'animation d'une pluridisciplinarité dans la prise en charge du VIH paraissent prioritaires et en adéquation avec les besoins actuels aux coordonnateurs de CISIH. Les activités

des Comités des antiviraux, de recherche clinique et de pôle de référence apparaissent intégrées dans l'activité quotidienne des CISIH. Les relations avec les réseaux semblent hétérogènes (intégration complète, liens réguliers ou activités complètement dissociées). Les actions d'animation et de formation passent souvent par l'organisation de réunions thématiques. De nombreux CISIH ont développé des outils concernant principalement l'observance, la prise en charge des AES, des dossiers médicalisés informatisés de patients, l'information et la formation...

- La plupart des CISIH organisent des **réunions** 5 à 10 fois par an avec des participants variés (médecins de l'établissement du siège du CISIH, hors du siège, libéraux, biologistes, pharmaciens et biologistes, psychologues, assistants sociaux, techniciens d'études cliniques, diététiciens...). Il paraît y avoir une participation inégale des pharmaciens selon les CISIH alors que les thèmes abordés les concernent très souvent. Les thèmes abordés lors des réunions concernent majoritairement les sujets d'actualité (antirétroviraux, pharmacovigilance, troubles métaboliques...). L'observance thérapeutique est peu citée en tant que telle mais est probablement sous-entendue dans le thème « antirétroviraux ». L'épidémiologie est peu mentionnée dans les thèmes abordés alors que des éléments d'activité hospitalière ou d'épidémiologie s'intègrent certainement dans leur réflexion.

- **Les relations CISIH et services de l'état** (services déconcentrés et niveau national) : il existe des avis divergents sur ce point entre les différents CISIH.

- Les services déconcentrés accorderaient une place prépondérante à la prise en charge extra hospitalière (milieu associatif, prévention) au détriment de la prise en charge hospitalière.

- Les CISIH souhaitent un renforcement de l'appui national, tant dans la définition de la politique, que dans la mise en adéquation (notamment financière) des moyens à la prise en charge actuelle, l'organisation de journées nationales, l'organisation de l'information.

Il s'agit d'une demande forte, certains médecins craignant un désengagement progressif vis-à-vis de l'infection à VIH des missions « SIDA » de la DHOS ou de la DGS.

- L'information souhaitée concerne essentiellement les textes réglementaires, les orientations de la politique nationale, des données épidémiologiques, des informations sur le financement. Plusieurs outils et moyens sont cités et repris au chapitre des recommandations.

DMI-2 et dossier médicalisé informatisé de patients

Si les coordonnateurs de CISIH soulignent les caractéristiques positives du DMI-2 (cohorte nationale unique importante, outil d'évaluation et d'aide à la recherche clinique) des aspects négatifs sont également relevés dans sa configuration actuelle (redéfinition insuffisante des objectifs et des données

recueillies, contribution faible à la prise en charge individuelle, défaut d'exhaustivité, incompatibilité avec d'autres systèmes informatisés).

L'existence d'un dossier médicalisé informatisé de patient autre que le DMI-2 est citée par 10 CISIH sur les 22 ayant répondu dont 5 spécifiques au VIH, 3 propres à un service, 5 communs à plusieurs services et un commun à plusieurs établissements.

• **Les points faibles dans la prise en charge actuelle de l'infection à VIH cités par les coordonnateurs de CISIH** sont notamment :

– l'inadéquation des moyens hospitaliers à la prise en charge actuelle (soit moyens insuffisants, soit crédits normalement affectés au VIH et en fait attribués à d'autres pathologies, soit affectés à des spécialités ne correspondant plus aux problèmes actuels de l'infection) ;

– la prise en charge des populations précaires, des AES, des troubles métaboliques ;

– la diminution de l'implication des médecins généralistes.

Réseaux : la croisée des chemins

Les réseaux ville-hôpital VIH ont été, dans les années 1990, les précurseurs de l'organisation en réseau. Aujourd'hui les réseaux VIH se situent dans un paysage complexe avec de nombreux types de réseaux, hétérogènes quant à leur objet, leur organisation, leur mode d'agrément, leur financement...

S'il semble certain que les réseaux VIH sont en train d'évoluer, abandonnant pour certains leur spécificité SIDA et étendant leur action à d'autres pathologies (hépatite C, cancer...), aucune source de données ne permet de décrire avec précision cette évolution.

La complexité grandissante de la prise en charge de l'infection à VIH/SIDA avec les problématiques liées à l'observance, à la pharmacovigilance notamment, sans oublier les aspects psychosociaux et de prévention, rendent d'autant plus nécessaire un travail en partenariat, entre la ville et l'hôpital.

Cependant, force est de constater que les réseaux sont actuellement en butte à des difficultés liées à la démobilisation des acteurs, ainsi qu'à la limitation, dans beaucoup de cas, des moyens disponibles. Cette démobilisation est certainement multifactorielle ; la modification de la présentation clinique de l'infection à VIH depuis 1996 y contribue certainement. Ainsi, la diminution du recours aux soins infirmiers au domicile, ou la complexité croissante des thérapeutiques écartant le médecin généraliste de la prescription l'expliquent en partie, alors que paradoxalement, la prise en charge devient celle d'une maladie chronique et principalement ambulatoire...

Administration sanitaire

Les acteurs de l'administration sanitaire en charge de l'infection à VIH se situent :

– au niveau national (ministère de l'emploi et de la solidarité : direction générale de la santé, direction générale de l'action sociale et direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) ;

– au niveau régional : agences régionales d'hospitalisation (ARH) et directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) ;

– au niveau départemental : directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS).

La DGS est chargée d'élaborer la politique nationale de lutte contre le VIH, en lien avec la DGAS. La DHOS s'intéresse plus particulièrement à l'organisation des soins. Les orientations définies au niveau national sont déclinées au niveau local par les services déconcentrés de l'État, DDASS et DRASS. Les ARH. sont chargées du financement des établissements de santé et de la planification hospitalière. Les DRASS et DDASS sont chargées de l'élaboration de la politique de lutte contre le VIH, notamment en matière de prévention primaire ou secondaire, en lien avec les associations et le secteur social.

La DGS et la DHOS ont été restructurées en 2000. Au niveau de la DGS, le bureau SIDA et des IST est intégré à la sous-direction « santé et société ». Pour la DHOS, l'infection à VIH est gérée par le bureau E2 « qualité et sécurité des soins ».

RECOMMANDATIONS

Dispositif de soins

Services hospitaliers de court séjour

- Améliorer l'adéquation entre les besoins et la demande.

Un travail de mise à plat sur les moyens actuels des services serait un préalable nécessaire à une réflexion et une meilleure adéquation.

- Améliorer la prise en compte dans l'activité médicale des services :

– des consultations complexes et longues ;

– des activités de coordination, de formation, de recueil épidémiologique.

• Reconnaître et valoriser les actions de prévention et d'éducation thérapeutique, y compris dans le domaine de la sexualité.

• Envisager avec les partenaires concernés les principaux problèmes de prise en charge :

– populations précaires ;

- troubles métaboliques ;
- co-infection hépatites ;
- accidents d'exposition.
- Améliorer la gestion des dossiers médicaux (dossier médical informatisé).

Soins de suite et de longue durée

- Mise en place d'outils qui permettraient de mieux analyser l'activité des SSR fléchés SIDA. Promotion d'un registre national du neurosida, permettant en particulier de mieux recenser les besoins réels en SSR et en structures de soins prolongés.
- Mise en adéquation de l'offre et de la demande en lits de SSR fléchés SIDA au niveau de chaque région.
- Réajustement de l'offre de soins de rééducation dans les SSR en comblant les déficits en personnel spécialisé (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, neuropsychologue, nutritionniste).
- Réorganisation de la filière d'aval des SSR dans deux directions :
 - amélioration des possibilités de maintien à domicile : avec augmentation numérique, formation et reconnaissance des acteurs de terrain ;
 - création de lits de soins prolongés susceptibles d'accueillir durablement les patients avec un handicap fixé lourd le plus souvent incompatible avec un retour au domicile.

Ces ajustements structurels doivent être l'occasion de renforcer l'implication tant au niveau régional que départemental des services déconcentrés dans l'organisation de l'ensemble de la filière impliquée dans la prise en charge de la dépendance liée à l'infection par le VIH (SSR fléchés SIDA et structures d'aval).

Psychiatrie

- Renforcer les consultations de soutien psychologique et de soins psychiatriques dans le cadre des lieux de consultation et d'hospitalisation de jour accueillant des personnes vivant avec le VIH.
- Améliorer la prise en charge globale médico-psycho-sociale, en particulier en cas de comorbidité psychiatrique, de précarité, ou de troubles liés à l'usage de substances psychoactives. Renforcer les moyens des équipes de liaisons en psychiatrie et en addictologie.
- Évaluer les conditions d'optimisation de l'observance chez les personnes d'origine étrangère ou en cas de troubles cognitifs mineurs.
- Renforcer la formation multidisciplinaire dans le domaine de la psychopharmacovigilance.
- Favoriser la mise en place d'outils d'évaluation de l'activité des consultations psy-VIH dans les services cliniques, les consultations externes et dans les institutions psychiatriques compatibles avec les propositions du PMSI en psychiatrie.

- Favoriser l'intervention en milieu hospitalier du milieu associatif qui assure un rôle de soutien psychologique et une aide sociale et juridique.

- La prévention de l'infection par le VIH doit rester une priorité nationale dans les institutions psychiatriques, alors que le nombre d'actions de prévention est en diminution et que les initiatives sont très variables d'une région à l'autre. Les actions de prévention devraient faire l'objet d'une nouvelle incitation par la DHOS/DGS et d'une évaluation dans le cadre du suivi au long cours de patients psychiatriques pris en charge à temps plein en institutions.

Secteur libéral (médecins et pharmaciens)

- **Des actions d'évaluation doivent être entreprises**

Il est indispensable de mieux connaître l'implication des professionnels de santé dans la maladie VIH. Ces actions d'évaluation doivent porter à la fois sur les aspects médicaux et économiques de ces prises en charge.

- **Des actions de formation doivent être organisées**

La formation des médecins généralistes sur l'accueil des personnes infectées par le VIH doit être poursuivie et intensifiée. Ont particulièrement un rôle à jouer dans ce domaine :

- les CISIH et les services hospitaliers (réunions qui devraient être rémunérées) ;

- les réseaux ville-hôpital ;

- les associations de formation médicale continue ;

- l'université, notamment par l'intermédiaire de diplômés d'université et les EPU ;

- les organismes français éditeurs de recommandations de pratique clinique ;

- la presse médicale.

Des appels d'offres doivent être lancés par les organismes de financement de la formation continue des médecins généralistes, ciblant l'infection par le VIH.

Ces appels d'offres doivent prévoir deux niveaux : actions de « niveau 1 », permettant aux participants de réaliser effectivement les tâches imparties à l'ensemble des généralistes, mais aussi des actions de « niveau 2 », qui permettront à certains généralistes de s'impliquer plus étroitement dans la prise en charge de l'infection par le généraliste, et de renouveler le noyau de généralistes « plus impliqués dans le suivi des patients VIH » constitué au cours des années 1990.

- **Recommandations portant sur les moyens à mettre en œuvre pour organiser la prise en charge de l'infection par le VIH et re-mobiliser la médecine de ville**

Il est important que le noyau de médecins et pharmaciens de ville fortement impliqués dans la prise en charge de l'affection se maintienne, se renouvelle et s'étoffe, pour assurer aux patients un suivi de qualité. À l'inverse, l'infection à VIH devenant une maladie de plus en plus complexe pour la prise en charge, il est

raisonnable de penser que seuls les professionnels bien formés et ayant une activité suffisante dans ce domaine seraient réellement impliqués dans les années qui viennent.

La rémunération des professionnels : la prise en charge de la maladie VIH en ville, impliquant le suivi immunitaire et thérapeutique est une tâche lourde, imposant un niveau de connaissance (et donc un temps de formation) important et des durées de consultation particulièrement longues. Il est normal de rémunérer correctement les professionnels qui suivent en ville des patients pour leur maladie VIH, et de proposer donc des modalités d'amélioration de leur rémunération actuelle.

L'hôpital comme pôle de formation : il est de la liberté et de la responsabilité de chaque médecin de nouer des relations avec l'équipe hospitalière de son choix. Les hôpitaux, avec l'aide des CISIH, doivent s'ouvrir à la présence physique des médecins et pharmaciens de ville, en les accueillant notamment dans les formations qu'ils organisent (staffs, réunions de travail multidisciplinaires sur dossiers), et en leur offrant des temps contractuels rémunérés de formation, y compris sous forme de vacances (dont le nombre doit en conséquence être augmenté).

La prise en charge intégrée et la prescription des antirétroviraux : le renouvellement de la prescription des antirétroviraux et la prescription des examens biologiques essentiels à la prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH doivent pouvoir continuer à être réalisées par le médecin de ville en lien avec l'équipe hospitalière.

L'augmentation prévisible dans les années à venir, des prescriptions d'examens spécialisés spécifiques du VIH, impose que les moyens alloués aux laboratoires spécialisés soient adaptés à la demande. Des dispositions particulières doivent être prises pour que les patients puissent choisir d'être prélevés dans le laboratoire de ville de leur choix.

La recherche clinique : les médecins généralistes doivent, s'ils le souhaitent, être associés à la conception des protocoles des essais cliniques, et à leur réalisation en tant qu'investigateurs.

Structures d'organisation

CISIH

- **Réaffirmer les missions des CISIH dans l'organisation et la coordination des soins**

En ce qui concerne l'inadéquation entre les moyens et les besoins actuels de la prise en charge, un travail de mise à plat, de lisibilité et de réflexion est à réaliser avec les partenaires concernés : services hospitaliers, DHOS, services déconcentrés...

- **Faire évoluer les missions et le fonctionnement des CISIH**

En particulier sur les éléments suivants, avec, si nécessaire, une actualisation des textes relatifs à ces structures :

- les missions : maintien en bonne place du soin, de la recherche clinique et de l'activité de coordination des soins et d'animation de la pluridisciplinarité. Réflexion à conduire sur leur rôle dans la prévention (primaire ou secondaire) et dans la formation ;
- le fonctionnement (composition des CISIH, partenaires, réunions, implications des différents intervenants) ;
- les liens avec les réseaux.

- **Favoriser la circulation de l'information souhaitée par les CISIH**

- Préciser les informations souhaitées (nature, destinataires) et réflexion sur les circuits et moyens optimums parmi les nombreuses suggestions faites lors de la consultation (essentiellement nouvelles technologies).
- Partenaires concernés : services de l'État, CISIH.

- **Indicateurs à suivre – Études ou enquêtes à réaliser**

À travers la consultation des CISIH, certains d'entre eux, interrogés sur ce point, ont proposé spécifiquement des indicateurs à suivre, étude ou enquête. Ces propositions ne sont pas homogènes quant à leur opportunité ou faisabilité. La mise en place d'un petit groupe de travail pour réfléchir, en pratique, à ces propositions doit être envisagée.

Réseaux

- **Mettre en place une démarche d'évaluation** : obligatoire pour les réseaux de soins et les expérimentations, l'évaluation devient une nécessité pour accompagner la démarche de qualification du travail en réseau. Des outils d'information sur l'activité et le fonctionnement permettant l'élaboration de statistiques doivent être développés pour l'évaluation et le partage des données.

- **Maintenir l'objectif fondamental qui est une meilleure coordination** entre les différents acteurs de la ville et de l'hôpital et dans chaque structure intra- ou extra-hospitalière une synchronisation collégiale des actions. La mise en

commun de l'information par des outils de communication adaptés doit être prioritaire permettant un travail pluri-catégoriel autant que nécessaire. Plus généralement, sont à développer les actions permettant de favoriser l'accès aux soins, l'observance et la prise en charge globale des patients.

- **Maintenir les formations** permettant des échanges pluri-catégoriels ou ciblées sur une catégorie professionnelle en faisant partager les expériences et les outils développés sur des thèmes comme la prévention, le dépistage, le diagnostic précoce.

- **Les réseaux doivent améliorer leur « visibilité »** vis-à-vis des acteurs de terrain, des structures institutionnelles et favoriser les connexions inter-réseaux (réseau Hépatite C/Toxicomanies et réseau VIH par exemple) : annuaires, formations, diffusion d'outils, aide méthodologique, projets innovants, doivent être conçus de façon ouverte et permettre ainsi le repérage des acteurs.

- Les réseaux dans leurs objectifs doivent garder une place à **l'innovation**, seul moyen d'apporter des réponses aux **problèmes actuels de la prise en charge**.

- **Précarité, Sexualité, Prévention** : complications et observance (*voir Chapitres 7, 10, 21 et 24*).

Une meilleure reconnaissance du travail en réseau devient indispensable, justifiant une **rémunération forfaitaire** des actions en dehors du soin technique pur.

Administration sanitaire

Il semble nécessaire de renforcer les liens des CISIH avec les services de l'État (administration centrale et services déconcentrés) :

- pour le niveau national, mettre en place un meilleur échange d'informations par l'organisation de journées nationales, l'échange d'expériences, etc. ;

- pour le niveau local, développer le travail partenarial avec les personnels des services déconcentrés en charge des établissements de santé et les correspondants des autres domaines de prise en charge (prévention, réduction des risques...) ;

- de mener une réflexion associant DHOS, CISIH et services déconcentrés sur le DMI-2 : objectifs, attentes et besoins des différents partenaires concernés ;

- de poursuivre et de généraliser la mise en place des dossiers médicaux informatisés des patients tout en veillant à la compatibilité et à l'harmonisation avec les systèmes existants ;

- de mettre en place des outils de communication pour faciliter les relations entre services de l'État, CISIH et autres partenaires.

AU TOTAL

Quinze ans après la création des CISIH, la prise en charge de l'infection à VIH est clairement de plus en plus multi-disciplinaire et ne fait pas seulement intervenir les équipes classiques du VIH mais aussi des équipes d'hépatologie, de cardiologie, de métabolisme, d'observance... Le CISIH constitue toujours une structure clé de la prise en charge hospitalière des personnes infectées par le VIH. Il faut cependant qu'il s'adapte aux nouvelles situations, qu'il s'ouvre à ces autres disciplines, qu'il s'implique plus dans la santé publique et la prévention. L'organisation des soins autour de l'infection à VIH a constitué un exemple remarquable d'une réflexion coordonnée sur la prise en charge des soins d'une pathologie nouvelle. La Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins a joué un rôle majeur dans l'animation et la coordination des CISIH. Le groupe d'experts considère que ce rôle doit être poursuivi, voire renforcé, en mettant à disposition les moyens nécessaires aux missions SIDA de la DHOS et de la DGS.

La réflexion concernant l'organisation des soins a probablement été insuffisante faute de temps. Le groupe d'experts souhaite qu'elle se poursuive dans l'année qui vient pour aboutir à des propositions originales.

Prise en charge des accidents d'exposition au VIH

Les modalités de prise en charge des accidents d'exposition au VIH sont définies par la circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998, toujours en vigueur.

L'évaluation nationale de ce dispositif initialement prévu dans la circulaire a été réalisée par l'InVS.

L'évaluation qui portait sur 6 902 expositions déclarées a notamment montré que :

- la prophylaxie était proportionnellement prescrite aussi souvent pour des expositions professionnelles que sexuelles (43 % et 42 %). Dans la très grande majorité des cas d'exposition sexuelle, le statut sérologique de la personne source était inconnu ;

- des symptômes d'intolérance aux traitements ont été observés, imposant un arrêt de celui-ci chez 9 % des sujets, et 13 accidents graves ont été notifiés ;

- un suivi complet à 4 mois a été documenté pour seulement 20 % des personnes exposées ;

- enfin, les dispositifs mis en place ont été très hétérogènes.

Par ailleurs, il n'y a pas eu dans la littérature de données scientifiques nouvelles quant à l'efficacité du traitement post-exposition.

Ce constat a conduit la DGS à confier à un groupe de travail piloté par l'AFSSAPS une mission d'expertise destinée à l'optimisation de la prise en charge de ces accidents d'exposition au VIH.

Les principaux points et éléments d'orientation de ce groupe de travail, en cours de finalisation, sur lesquels devrait s'appuyer la future circulaire, sont les suivants :

Sur le dispositif de prise en charge :

- une coopération plus étroite entre les médecins urgentistes, les CISIH, les CDAG et la Médecine du Travail ;
- la suggestion de mise en place et de contractualisation d'astreintes téléphoniques par des médecins référents pour le VIH, afin d'aider dans la décision

- thérapeutique tout professionnel de santé confronté à la prise en charge d'un accident d'exposition au VIH ;
- l'amélioration de la qualité de l'accueil, du suivi, du soutien, de l'information sur les effets indésirables et des messages de prévention proposés à l'occasion de la prise en charge de ces accidents ;
 - la nécessité d'engager une large campagne de prévention et d'information auprès du grand public sur la prise en charge et la prévention des accidents d'exposition au VIH.

Sur les indications au traitement :

- la mise à disposition dans les structures d'accueil de tests rapides de dépistage du VIH des grilles d'aide à la décision thérapeutique, établies par type d'exposition, pour les situations les plus simples. Ces grilles ne pouvant être exhaustives, l'avis d'un médecin référent est nécessaire pour toute situation particulière.

Sur les modalités du traitement :

- la mise à disposition dans les structures de prise en charge des accidents d'exposition au VIH de « trousse d'urgence » composées d'un traitement antirétroviral prophylactique standardisé pour une durée de 3 à 4 jours, en dehors de toute situation nécessitant un traitement post-exposition adapté au traitement de la personne source ;
 - la base de ce traitement standardisé devrait comporter une trithérapie de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'une antiprotéase. Elle devrait éviter, pour des raisons de tolérance, les molécules suivantes :
 - l'abacavir (hypersensibilité),
 - la névirapine (hépatite et toxidermie),
 - l'éfavirenz (troubles psychiatriques aigus),
 - l'indinavir (colique néphrétique),
 - l'association d4T-ddI (acidose lactique) ;
 - le traitement prophylactique post-exposition peut différer du traitement standardisé sur avis d'un médecin référent ;
 - le traitement devra être initié le plus tôt possible, de façon optimale dans les 4 premières heures et au plus tard dans les 48 heures suivant l'exposition et devra être maintenu pendant 4 semaines ;
 - il est proposé de réduire le suivi sérologique du sujet exposé à une période de 4 mois.

CET OUVRAGE
A ETE TRANSCODE
ET ACHEVE D'IMPRIMER
SUR ROTO-PAGE
PAR L'IMPRIMERIE FLOCH
A MAYENNE EN JUILLET 2002

N° d'éd. 10637. N° d'impr. 54476.
D.L. : août 2002.

(Imprimé en France)