

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

2004

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH

Rapport 2004

Recommandations du groupe d'experts

Sous la direction
du Professeur Jean-François Delfraissy

Réalisé avec le soutien du Ministère chargé de la Santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Médecine-Sciences
Flammarion
4, rue Casimir-Delavigne, 75006 Paris
<http://www.medecine.flammarion.com>

Ce rapport d'experts 2004 fait suite à une lettre de mission adressée par M. Jean-François MATTEI, Ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, au Pr Jean-François DELFRAISSY le 20 février 2004.

Il a été réalisé avec l'aide de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS).

Ce rapport peut également être consulté sur le site :

www.sante.gouv.fr

ISBN : 2-257-10198-7

© juin 2004, Éditions Flammarion

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

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

**sous la présidence du Professeur Jean-François DELFRAISSY
CHU de Bicêtre**

Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Khadoudja CHEMLAL	Direction Générale de la Santé
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM E 0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
François DABIS	INSERM 593, CHU de Bordeaux
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Myriam KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
Pascale LECLERCQ	CHU de Grenoble
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Christophe MICHON	Hôpital d'Annecy
Jean-Michel MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
Hughes FISCHER	Groupe interassociatif TRT-5, ACT UP, Paris
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
Stanislas POL	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
Willy ROZENBAUM	CHU Tenon, Paris
Emmanuel TRENADO	Groupe interassociatif TRT-5, AIDES, Paris
Daniel VITTECOQ	CHU Paul Brousse, Villejuif et AFSSAPS
Patrick YENI	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

Remerciements

Le président du Groupe d'Experts remercie : François BOURDILLON, Khadoudja CHEMLAL et Christine ROUZIOUX, qui ont révisé l'ensemble du rapport ; Patricia ASSAL et Sandrine GENTA, qui ont assuré le secrétariat et la mise en forme du texte, les éditions Flammarion pour leur souplesse et leur réactivité.

PARTICIPANTS AUX GROUPES THÉMATIQUES

Groupe « Épidémiologie »

*Sous la direction de Dominique COSTAGLIOLA INSERM, E 0214,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

E. ARONICA	DHOS
F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
G. CHENE	INSERM 593, CHU de Bordeaux
F. DABIS	INSERM 593, CHU de Bordeaux
F. LERT	INSERM U 88, Saint-Maurice
C. SEMAILLE	InVS, Saint-Maurice

Chapitre « Quand et comment débiter un traitement antirétroviral »

*Texte proposé par le Pr B. HOEN – CHU de Besançon et le Pr. F. RAFFI –
CHU de Nantes et discuté en séances plénières par l'ensemble du groupe*

Chapitre « Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral »

*Texte proposé par le Pr. J. REYNES – CHU de Montpellier
et le Pr. J.-F. DELFRAISSY – CHU de Bicêtre*

Chapitre « Échec des traitements »

*Texte proposé par le Pr. C. KATLAMA – CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
et discuté en séances plénières par l'ensemble du groupe*

Groupe « Résistance aux antirétroviraux »

Sous la direction du Pr F. BRUN-VEZINET – CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

V. CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M-L. CHAIX	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
D. COSTAGLIOLA	INSERM E 0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
D. DESCAMPS	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
P-M. GIRARD	CHU Saint-Antoine, Paris
J. IZOPET	CHU de Toulouse
B. MASQUELIER	CHU de Bordeaux

S. MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
G. PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants Malades, Paris

Groupe « Pharmacologie »

Sous la direction du Dr A.-M. TABURET – CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

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

Groupe « Complications des traitements antirétroviraux »

Sous la direction du Pr W. ROZENBAUM – CHU Tenon, Paris

F. BOCCARA	CHU Saint-Antoine, Paris
J. CAPEAU	CHU Saint-Antoine, Paris
D. COSTAGLIOLA	INSERM E 0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
P. GIRAL	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M. KIRSTETTER	Médecin généraliste, Paris
P. LECLERCQ	CHU de Grenoble
P. LEVAN	CHU Saint-Antoine, Paris
S. ROZENBERG	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe « Immunothérapie »

*Texte mis à jour, après discussion en séance plénière,
par le Pr. Y. Lévy – CHU Henri Mondor, Créteil et le Dr. C. Goujard –
CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*

Groupe « Co-infections par les virus des hépatites »

Sous la direction du Pr. S. POL – CHU Necker-Enfants Malades, Paris

F. BAILLY	CHU Hôtel-Dieu, Lyon
Y. BENHAMOU	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. BENKHOUCHA	AIDES/Collectif Hépatites virales
S. PASQUAY	ACT-UP/Collectif Hépatites virales
G. PIALOUX	CHU Tenon, Paris
D. SALMON-CERON	CHU Cochin, Paris

Groupe « Primo-infection »

Sous la direction du Dr. C. GOJJARD – CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

B. HOEN	CHU de Besançon
D. SERENI	CHU Saint-Louis, Paris

Groupe « Grossesse »

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

S. BLANCHE	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
A. FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
V. JEANTILS	CHU Jean-Verdier, Bondy
L. MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
R. TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe « Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation »

Sous la direction du Pr. C. ROUZIOUX – CHU Necker-Enfants Malades, Paris

L. BUJAN	CHU de Toulouse
J. GHOSN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J. GUIBERT	CHU Cochin, Paris
I. HEARD	CHU Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris
P. JOUANNET	CHU Cochin, Paris
M. LERUEZ-VILLE	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
S. MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
A. MEIER	ACT UP, Paris
J. OHL	CHU Strasbourg
T. PRESTEL	AIDES, Paris
R. TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Groupe « VIH-2 »

*Texte proposé par le Pr F. BRUN-VEZINET et
le Pr S. MATHERON – CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

Groupe « Infections opportunistes et tumeurs »

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

F. BOUE	CHU Antoine-Béclère, Clamart
N. DUPIN	CHU Tarnier, Paris
J. GASNAULT	CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
O. LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants Malades, Paris
S. MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
T. MAY	CHU de Nancy
J.-M. MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
C. PIKETTY	CHU Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes
A-M TABURET	CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

• La méthodologie de travail du groupe d'experts est précisée en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 255).

• Les déclarations de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2002-2003 sont précisées en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 257).

SOMMAIRE

Groupe des experts « Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH »	V
Abréviations	XIII
1. Introduction	1
2. Points forts et recommandations	5
3. Épidémiologie	17
4. Quand et comment débuter un traitement antirétroviral ?	43
5. Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral	59
6. Échecs thérapeutiques	79
7. Résistance aux antirétroviraux	95
8. Pharmacologie des antirétroviraux	115
9. Complications des traitements antirétroviraux ...	131
10. Immunothérapie	153
11. Co-infections par les virus des hépatites	159
12. Primo-infection par le VIH	177
13. Grossesse	185
14. Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation	207
15. Infection par le VIH-2	223
16. Infections opportunistes et tumeurs	227
Annexe 1 Méthodologie de la rédaction du présent rapport	255
Annexe 2 Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2002-2003	257
Index	263

ABRÉVIATIONS

AAH	Allocation adulte handicapé
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
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANRS	Agence nationale de recherches sur le SIDA
API	Allocation de parent isolé
ARV	Antirétroviraux
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AUS	Aire sous la courbe
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CISIH	Centre d'information et de soins pour l'immunodéficience humaine
CMV	Cytomégalovirus
CPK	Créatine phosphokinase
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CV	Charge virale plasmatique
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DO	Déclaration obligatoire, ou notification obligatoire
EPF	Enquête périnatale française
FHDH	(Ex DMI2) French Hospital Database on HIV
FTC	Emtricitabine
GSS	Score de sensibilité génotypique
IFN	Interféron
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
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
PACA	Provence-Alpes-Côte-d'Azur
PBH	Ponction-biopsie hépatique

PI	Primo-infection
PPC	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
RMI	Revenu minimum d'insertion
TAM	<i>Thymidin analog mutation</i>
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

1

Introduction

La prise en charge de l'infection par le VIH est désormais celle d'une maladie au long cours sous traitement. Parmi les patients suivis à l'hôpital, 78 p. 100 reçoivent un traitement antirétroviral qui est, dans la majorité des cas, une trithérapie. Chez les patients traités, 65 p. 100 des patients ont une charge virale plasmatique au-dessous de 500 copies avec une augmentation régulière de ce pourcentage et 85 p. 100 ont un taux de T CD4 supérieur à 200/mm³. À l'inverse, 6 p. 100 des patients sont en échec thérapeutique sévère. Récemment, le pourcentage de patients en arrêt thérapeutique plus ou moins programmé a augmenté (10,6 p. 100) 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.

L'éradication virale n'est plus l'objectif à moyen terme avec les antirétroviraux actuels. Une nouvelle famille d'ARV, les inhibiteurs d'entrée, est apparue au cours des deux dernières années, mais les inhibiteurs d'intégrase ne seront pas en phase II-III chez l'homme avant 2 ans. Les stratégies d'immunothérapie spécifique ne font que débuter.

Le rapport 2004 porte essentiellement sur les soins et les aspects thérapeutiques.

Le groupe d'experts a retenu des points forts et émis des recommandations (détaillés dans les pages suivantes). Certains de ces points forts méritent quelques commentaires.

La prévalence de l'infection par le VIH fin 2003 est estimée à 97 000 et le chapitre « Épidémiologie » apporte une série d'informations détaillées sur les patients que nous suivons. À l'échelon d'un pays, les données françaises sont probablement les plus complètes et ceci mérite d'être souligné. Le recueil de données sur les patients suivis via différentes enquêtes complémentaires mérite d'être poursuivi et amélioré.

La moitié des patients chez qui se pose l'indication de débuter un traitement antirétroviral est vue à un stade avancé (SIDA, CD4 < 200/mm³). Ceci justifie de développer des stratégies de dépistage ciblé, en particulier pour les populations migrantes qui représentent par ailleurs près de 40 p. 100 des nouveaux patients pris en charge à l'hôpital.

Au niveau thérapeutique, le nombre de molécules et de combinaisons d'antirétroviraux a beaucoup augmenté (ainsi que leur prix d'ailleurs...), le groupe d'experts recommande la plus grande prudence sur l'utilisation

des combinaisons d'antirétroviraux non validées par des essais thérapeutiques. Une simplification extrême des traitements ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité.

Le suivi des patients sous traitement d'antirétroviraux est devenu plus complexe, justifiant une certaine forme de professionnalisation de la prise en charge par des équipes soignantes motivées et bien formées. À côté des aspects immunovirologiques et de résistance, le suivi doit également prendre en compte les aspects sociaux (50 p. 100 des patients VIH ne travaillent pas) ainsi que les problèmes essentiels que sont les effets indésirables des ARV et l'observance incomplète au traitement. La prévention et la réduction des risques cardiovasculaires chez les patients VIH sont devenues une priorité, en particulier l'aide à l'arrêt du tabac pour laquelle des moyens spécifiques sont demandés par le groupe d'experts.

Les patients en échec thérapeutique sévère (multi-échec) représentent environ 5 à 6 p. 100 des patients. Leur prise en charge difficile nécessite l'avis d'une équipe spécialisée afin de favoriser l'accès à de nouvelles molécules, si possible en association, dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Les tests génotypiques de résistance souvent associés aux dosages plasmatiques des antirétroviraux sont largement utilisés en France. Il n'est pas recommandé d'utiliser les tests phénotypiques de résistance en dehors des essais thérapeutiques.

Compte tenu des délais souvent accélérés avec lesquels les nouveaux ARV ont une autorisation de mise sur le marché (AMM), la mise en place d'étude de phase IV est hautement souhaitable pour juger de la tolérance à moyen et long terme et commencer à aborder les problèmes de coût/efficacité.

La prise en charge des co-infections par les virus des hépatites B et C doit être améliorée. Le statut virologique des patients est mieux connu mais le pourcentage de patients co-infectés évalués (biopsie hépatique...) et traités reste faible. La morbidité et la mortalité liées à l'atteinte hépatique vont constituer, avec celles des lymphomes et des problèmes cardiovasculaires, un problème majeur dans les prochaines années.

Le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME) est actuellement en France de 1 à 2 p. 100 sous traitement. Le rapport bénéfice/risque est très clairement en faveur du traitement préventif, mais il persiste un certain nombre d'interrogations sur la toxicité à moyen terme des ARV donnés durant la grossesse. Les femmes VIH+ enceintes ou ayant un désir de grossesse doivent avoir une information aussi complète et objective que possible. Le groupe d'experts recommande de débiter une trithérapie associant 2 IN + 1 IP pour la prévention de la TME et de poursuivre, chez les femmes traitées avant leur grossesse, le traitement ARV s'il est efficace et bien toléré en évitant l'association d4T + ddI, éfavirenz.

La prise en charge des couples pour une assistance médicale à la procréation s'est beaucoup améliorée au cours des deux dernières années. Une réflexion doit porter sur la mise en place d'un registre des grossesses à risque viral prises en charge en AMP.

L'organisation des soins n'a pas fait l'objet cette année d'une réflexion du groupe d'experts. Cette réflexion est poursuivie par la DHOS et plusieurs groupes de travail sur l'avenir des CISIH.

La méthodologie de travail du groupe d'experts et les déclarations de conflits d'intérêt sont détaillées à la fin de ce rapport de façon à assurer une transparence aussi grande que possible.

Les aspects médico-économiques (coût/bénéfice de telle ou telle stratégie) sont peu abordés dans ce rapport en tant que tels, mais ils ont fait l'objet de plusieurs discussions au sein du groupe. La formalisation et la rationalisation de la prise en charge auxquelles peut contribuer ce rapport sont probablement la meilleure réponse que peut donner un groupe de médecins experts sans basculer dans des aspects purement comptables...

Les premières données d'évaluation montrent qu'il n'y a pas de différence majeure de prise en charge selon les régions, ce qui n'exclut pas certaines déviations. Une réflexion sur l'évaluation (quels objectifs, quels outils, quelles procédures ?) de la prise en charge des patients VIH mérite d'être mise en place.

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

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 et recommandations

ÉPIDÉMIOLOGIE

Points forts

- Alors que dans le rapport 2002, le groupe d'experts soulignait des insuffisances dans le suivi épidémiologique de l'épidémie, des outils épidémiologiques complémentaires permettent, aujourd'hui, de mieux caractériser les patients pris en charge.
- La prévalence de l'infection par le VIH fin 2003 est estimée à 97 000, avec un intervalle plausible de 61 000 à 176 000 en utilisant la méthode du rétrocalcul.
- Les sources de données sur la mortalité des patients infectés par le VIH ne sont pas exhaustives et sous-estiment le nombre de décès non liés au SIDA.
- La proportion des personnes contaminées par rapports hétérosexuels est en augmentation nette dans toutes les sources de données. Il s'agit principalement de femmes originaires d'Afrique subsaharienne.
- L'épidémie continue chez les hommes contaminés par rapports homosexuels dans un contexte de résurgence de la syphilis et de diminution des comportements de prévention.
- La réduction de la transmission du VIH chez les usagers de drogues intraveineuses est confirmée.
- La moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral est vue à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/ml).
- Le risque de mortalité chez les patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/ml) est 16 fois supérieur dans les six premiers mois à celui des patients pris en charge précocement.
- Près de 60 p. 100 des personnes suivies dans la base française de données hospitalières (FHDH) sont en succès virologique (charge virale < 500 copies/ml).
- Cinq pour cent des patients traités sont en situation d'échec thérapeutique sévère (CD4 < 200/ml et charge virale > 30 000 copies/ml).

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *sur le plan épidémiologique* :
 - à l'ensemble des professionnels de santé, d'être attentif à bien notifier tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH ;
 - de développer de nouveaux modèles statistiques afin de mieux apprécier l'incidence de l'infection par le VIH ;
 - de poursuivre et de développer des indicateurs de qualité de prise en charge sur des questions telles que le succès et l'échec des traitements antirétroviraux...
- *sur le plan du dépistage et de la prise en charge* :
 - de développer des stratégies de dépistage ciblé pour les patients pris en charge tardivement, en particulier pour les populations migrantes ;
 - une surveillance médicale attentive des patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/mm³) compte tenu des taux élevés de décès observés ;
 - de renforcer les mesures pour améliorer l'accès aux soins et la prise en charge des ressortissants des départements français d'Amérique.

QUAND ET COMMENT DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

Points forts

- La décision de débiter un premier traitement antirétroviral nécessite d'être individualisée. Il faut mettre en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidité et mortalité induites par l'infection par le VIH) et les risques encourus (complications à long terme des traitements, en particulier des anomalies métaboliques et des lipodystrophies).
 - Dans la plupart des situations, la mise en route d'un traitement antirétroviral s'effectue chez des patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 350/mm³.
 - La moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral est vue à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/mm³).
 - L'objectif d'un traitement antirétroviral est d'obtenir à court terme, en quelques semaines, une charge virale au-dessous du seuil de détection.
 - Les options thérapeutiques à préférer pour débiter un traitement sont une combinaison de deux IN associés soit à un INN soit à un IP potentialisé par une faible dose de ritonavir (*voir* Tableau 4-II).
 - L'information et la préparation des patients à la mise sous traitement sont des éléments essentiels pour favoriser l'adhésion aux thérapeutiques ultérieures.
 - En présence d'une infection opportuniste nécessitant un traitement spécifique, le traitement antirétroviral sera débuté après 2 à 3 semaines, une fois jugées la tolérance et l'efficacité du traitement de cette infection.

- Ces deux dernières années, le nombre de molécules et de combinaisons d'antirétroviraux a beaucoup augmenté. On commence à observer dans la FHDH une plus grande diversité des combinaisons d'antirétroviraux.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- la plus grande prudence sur l'utilisation de combinaisons d'antirétroviraux non validées par des essais thérapeutiques. Une simplification extrême des traitements ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité antirétrovirale ;
- une surveillance médicale renforcée, sur plusieurs mois, des patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/ml), compte tenu de la surmortalité observée dans ce groupe.

SUIVI D'UN PATIENT SOUS TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Points forts

- Le bilan précis, clinique, immunovirologique, métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaires est essentiel pour disposer d'éléments de référence avant de débiter un traitement antirétroviral.
- Une consultation précoce de suivi (au maximum 1 mois après l'initiation du traitement) est nécessaire pour faire une première évaluation de la tolérance et renforcer l'adhésion au traitement. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant débuté un traitement à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/mm³).
- Quand le traitement initial comprend 2 IN + 1 IP ou 2 IN + 1 INN, si celui-ci est bien toléré et virologiquement efficace, il doit être maintenu pendant au moins un an avant d'envisager un changement. Il est alors possible de modifier le traitement dans une logique de simplification et/ou de limitation des effets secondaires à moyen terme.
- En présence d'une lipo-hypertrophie et/ou d'anomalies lipidiques importantes, l'IP/r peut être remplacé par un autre IP ou par un INN.
- Les stratégies sans IN avec de nouvelles combinaisons plus puissantes chez les patients bien contrôlés sur le plan immunovirologique sont en cours d'évaluation (IP + INN ou 2 IP).
- Il n'est pas recommandé d'interrompre un traitement antirétroviral en cas de succès immunovirologique. Une interruption peut néanmoins se discuter lorsque les lymphocytes CD4 sont stables à plus de 500/mm³ et n'ont pas été inférieurs à 350/mm³, notamment dans les situations où le traitement antirétroviral devient trop contraignant ou est associé à des effets indésirables gênants. L'inclusion de ces patients dans les essais cliniques en cours est souhaitable.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- un suivi clinique et biologique (CD4, charge virale plasmatique, bilan de tolérance et métabolique) régulier tous les 3 à 4 mois chez les patients en succès immunovirologique sous traitement antirétroviral ;
- de ne pas modifier le traitement antirétroviral des patients en succès immunovirologique, sans raison dûment validée et après avoir pris en compte tout le passé thérapeutique du patient.

ÉCHECS THÉRAPEUTIQUES

Points forts

- La prévention de l'échec thérapeutique doit être une préoccupation constante dès la mise en route d'un traitement antirétroviral.
- Dans la base française de données hospitalières (FHDH), 35 p. 100 des patients traités (toutes lignes de traitement confondues) depuis plus de 6 mois ont une charge virale supérieure à 500 copies/ml.
- L'échec virologique précoce est le plus souvent lié à une mauvaise observance du traitement, parfois à des interactions médicamenteuses, voire à une puissance insuffisante de la combinaison antivirale utilisée.
- La consultation d'éducation thérapeutique est importante pour renforcer l'adhésion du patient au traitement et combattre l'échec à un stade précoce.
- La caractérisation de l'échec (histoire clinique et thérapeutique, tests génotypiques de résistance, mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux) est une étape essentielle pour le choix des nouveaux traitements.
- La complexité de certaines situations d'échec requiert la constitution d'un groupe transversal cliniciens-virologues-pharmacologues au sein des CISIH pour optimiser le traitement.
- Dans une situation d'échec sévère, il faut à tout prix éviter de compromettre une nouvelle molécule en l'utilisant en situation de quasi-mono-thérapie. La nouvelle combinaison proposée devrait au minimum associer deux nouvelles molécules actives.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- de ne pas interrompre les traitements chez les patients très immunodéprimés, lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible et de maintenir une thérapie antirétrovirale même en présence de nombreuses mutations de résistance. Les interruptions de traitement chez ces patients sont délétères ;
- d'obtenir l'avis d'une équipe spécialisée pour un patient en situation de multi-échec afin de favoriser l'accès à de nouvelles molécules dans le cadre de protocoles thérapeutiques ;
- que le développement clinique des nouvelles molécules inclut aussi les personnes en situation d'échec sévère ou de multi-échec. Ces nou-

velles molécules doivent être accessibles en association pour les patients concernés.

RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Points forts

- Les mécanismes et la cinétique d'acquisition des mutations de résistance diffèrent selon la classe des antirétroviraux. Le choix des associations d'antirétroviraux doit tenir compte du niveau de barrière génétique de chaque molécule.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement au-dessous du seuil de détection.
- Les tests de résistance sont un élément important pour l'aide à la décision thérapeutique. Le choix des ARV dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance en cas d'échec thérapeutique et en cas de primo-infection ;
- de réaliser les tests de résistance en cas d'échec virologique alors que le patient est sous traitement antirétroviral ;
- de ne pas prescrire les tests phénotypiques de résistance ; ils n'ont pas démontré leur intérêt en pratique clinique.

PHARMACOLOGIE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Points forts

- L'association d'un IP avec une faible dose de ritonavir permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles.
- En 2004, la grande majorité des médecins prescrivent des inhibiteurs de protéase potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r).
- La mesure de la concentration plasmatique des IP et des INN est disponible dans de nombreux laboratoires hospitaliers français avec des disparités d'utilisation selon les équipes cliniques.

- La mesure de la concentration résiduelle (Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. Elle ne concerne que les INN et les IP.
- Chez les patients en échec, une analyse des concentrations des INN ou des IP sera réalisée afin, si besoin, d'adapter les posologies pour optimiser le traitement.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- le dosage plasmatique des INN et des IP dans les situations suivantes : échecs, effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (notamment pour les combinaisons IP + INN ou 2 IP), traitement de la co-infection par le VHC, femme enceinte sous IP au 3^e trimestre de grossesse ;
- compte tenu de la large utilisation des IP/r, de promouvoir des études de phase IV afin de juger de la tolérance des IP/r à moyen et long termes.

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Points forts

- L'utilisation prolongée des antirétroviraux expose les patients à des effets indésirables à moyen et long termes, notamment au syndrome lipodystrophique et aux anomalies glucido-lipidiques.
- Certaines molécules antirétrovirales ont plus d'effets toxiques que d'autres. Ces effets indésirables sont variables en fonction des classes thérapeutiques utilisées et selon les molécules de la même classe.
- La toxicité mitochondriale induite par les IN est encore souvent méconnue. En cas de myopathies, de neuropathies périphériques, de fatigue, de troubles digestifs, il faut rechercher une hyperlactatémie.
- Les effets secondaires peuvent compromettre l'adhésion au traitement et être à l'origine de mutations de résistance et/ou d'échecs virologiques.
- Les complications des antirétroviraux ont des conséquences sur la qualité de vie et parfois sur la survie.
- Ces complications amènent à prendre en compte dans les choix thérapeutiques les antécédents métaboliques du patient et ses facteurs de risque cardiovasculaires. La décision de mise sous traitement se fait sur une analyse individualisée de la balance bénéfique/risque.
- Dès l'initiation du traitement, un bilan des risques cardiovasculaires est fait et il est réévalué tous les six mois.
- Les principaux moyens pour réduire les risques cardiovasculaires sont l'arrêt du tabac, le contrôle du surpoids, les mesures diététiques, l'exercice physique, le traitement du diabète, des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle, enfin la prévention médicamenteuse du risque thrombotique.

- Les stratégies d'interruption thérapeutique programmée visent à réduire la durée d'exposition aux antirétroviraux. Elles sont encore du domaine de la recherche clinique.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- l'arrêt du tabac. Compte tenu du risque majeur lié au tabac, il convient de proposer aux patients fumeurs une prise en charge spécialisée (consultation de tabacologie) ;
- de considérer la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires comme un élément fondamental de la prise en charge ;
- en présence d'une lipo-atrophie, de ne pas interrompre le traitement sauf lorsque l'efficacité virologique est compromise. Pour les patients atteints d'atrophie graisseuse du visage, il faut proposer, à ceux qui le souhaitent, une intervention réparatrice du visage (autogreffe de tissu adipeux, produit de comblement) ;
- en cas de lipo-hypertrophie, de remplacer l'IP, lorsque cela est possible, par un IN ou un INN ;
- de réaliser le dosage des lactates en présence de signes cliniques, même mineurs ;
- de notifier aux centres de pharmacovigilance tout accident vasculaire, notamment coronarien, survenu chez un patient traité par antirétroviraux.

IMMUNOTHÉRAPIE

Points forts

- Les objectifs de l'immunothérapie de l'infection par le VIH sont doubles :
 - améliorer de façon non spécifique la restauration immunitaire ;
 - et/ou renforcer les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH.
- L'intérêt potentiel des stratégies d'immunothérapie non spécifique (IL-2, interféron pégylé) pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Ces stratégies restent pour l'instant du domaine de la recherche clinique.
- La recherche sur l'immunothérapie spécifique utilisant différents vecteurs vaccinaux est menée par l'ANRS. Les caractéristiques de patients pouvant préférentiellement bénéficier de cette stratégie méritent d'être précisées.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- l'utilisation de l'IL-2 chez les patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ et dont la charge virale est contrôlée sous traitement antirétroviral, dans le cadre d'une ATU de cohorte ;
- que les firmes pharmaceutiques s'associent de manière active dans la recherche et le développement des outils d'immunothérapie spécifique.

CO-INFECTIONS PAR LES VIRUS DES HÉPATITES

Points forts

VHC

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH.
- L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers une cirrhose.
- Les marqueurs sérologiques de l'hépatite C peuvent être en défaut chez les patients très immunodéprimés. Chez ces patients séronégatifs au VHC, le diagnostic pourra être posé sur le résultat de la PCR-VHC.
- Le projet thérapeutique repose sur des arguments cliniques, virologiques et histologiques, mais la biopsie hépatique n'est pas indispensable dans tous les cas. Les tests non invasifs de fibrose récemment développés sont une alternative.
- La double prise en charge VIH et VHC par des équipes spécialisées dans chacun de leur domaine est souhaitable.
- Les patients ayant des transaminases normales avec une PCR-VHC positive peuvent développer une maladie hépatique évolutive.
- Le traitement de référence est la bithérapie PEG-interféron-ribavirine ; son objectif principal est l'éradication du virus, mais ce traitement se révèle moins efficace chez les patients co-infectés.

VHB

- Cinq à 6 p. 100 des patients infectés par le VIH ont une réplication active du VHB.
- Une majorité de patients VHB porteurs d'une infection virale B chronique a reçu de la lamivudine pour le traitement de l'infection par le VIH ; beaucoup d'entre eux ont développé des mutations de résistance du VHB vis-à-vis de cette molécule.
- De nouveaux antirétroviraux sont actifs contre le VHB (adéfovir, FTC, ténofovir). Leur utilisation en association pour limiter le risque de mutation de résistance du VHB est possible mais n'est pas encore validée.
- Contrairement au cas du VHC, l'éradication du VHB n'est pas obtenue par les traitements actuels. La durée du traitement anti-VHB est longue et n'est pas définie.

Recommandations

- Le groupe d'experts recommande :
- lors de la découverte d'une infection par le VIH, la recherche systématique d'une infection par le VHC et le VHB ;
 - les sujets non infectés par le virus de l'hépatite C et exposés au risque doivent faire l'objet d'un dépistage répété du VHC ;
 - la vaccination contre l'hépatite B de tout sujet non immunisé ;
 - de ne pas restreindre les prescriptions thérapeutiques anti-VHC chez les patients infectés par le VIH malgré leur moindre efficacité.

PRIMO-INFECTION PAR LE VIH

Points forts

- Il existe une grande incertitude sur l'incidence de primo-infections en France qu'il conviendrait de valider par des études épidémiologiques.
- Actuellement, environ 50 p. 100 des primo-infections diagnostiquées sont traitées.
- Il n'existe pas aujourd'hui d'essai thérapeutique randomisé pouvant permettre de répondre aux questions : faut-il traiter et comment ?
- Dans l'état actuel des connaissances, une fois l'indication thérapeutique posée, le choix du traitement est identique au choix d'un traitement de première intention (*voir* Chapitre 4).

Recommandations

- Le groupe d'experts recommande :
- le dépistage du VIH devant toute infection sexuellement transmissible et devant toute prise de risque ;
 - d'effectuer un test génotypique de résistance en cas de diagnostic de primo-infection ;
 - la prescription d'un traitement antirétroviral dans les meilleurs délais pour les patients ayant des symptômes sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire confirmé. En l'absence de consensus, il est proposé de traiter les patients pendant une durée de 12 à 18 mois ;
 - de proposer un test VIH au(x) partenaire(s) du patient en primo-infection ;
 - d'inclure les patients en primo-infection dans des cohortes pour améliorer les connaissances épidémiologiques.

GROSSESSE

Points forts

- À l'ère des multithérapies, le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH-1 est actuellement en France de 1 à 2 p. 100. Moins de 20 enfants naissent contaminés chaque année.
- Près de 1 500 grossesses sont menées à terme chaque année en France et plus de 60 p. 100 de ces femmes sont d'origine africaine.
- La toxicité potentielle des antirétroviraux pris pendant la grossesse et son impact à long terme chez l'enfant restent préoccupants et d'évaluation difficile.
- En 2004, le traitement préventif de la transmission mère-enfant a deux objectifs :
 - obtenir une efficacité virologique maximale afin de réduire au maximum le risque de TME et d'éviter la survenue de mutations de résistance pour préserver l'avenir thérapeutique de la femme et celui de l'enfant s'il est infecté ;

- limiter le risque de toxicité chez la mère et chez l'enfant.
- Une grossesse chez une femme infectée par le VIH doit être considérée comme une grossesse à risque.
- Les indications non obstétricales de la césarienne programmée sont limitées.
- Le traitement antirétroviral préventif de la TME inclut systématiquement, dès la naissance, le traitement post-exposition de l'enfant.
- Les familles doivent être informées de l'importance de signaler tout événement clinique significatif survenant chez leur enfant.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- l'information des femmes ayant un désir de grossesse et des femmes enceintes du rapport bénéfice/risque du traitement antirétroviral préventif de la TME ;
 - le suivi des femmes enceintes séropositives par des équipes multidisciplinaires spécialisées (obstétrique, infectiologie et pédiatrie) ;
 - de prescrire, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux IN et un IP pour la prévention de la TME, au moins à partir du début du 3^e trimestre, quels que soient la charge virale et le nombre de CD4 de la mère ;
 - de poursuivre chez les femmes traitées avant leur grossesse un traitement efficace et bien toléré ;
 - d'arrêter : a) l'association d4T + ddl compte tenu de son risque toxique chez la mère ; b) l'éfavirenz compte tenu du risque de toxicité fœtale ; c) de ne pas débiter un traitement par névirapine au cours de la grossesse ;
 - de ne plus pratiquer de césarienne systématique chez la femme sous multithérapie ayant une charge virale indétectable à la 36^e semaine d'aménorrhée.

DÉSIR D'ENFANT ET ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Points forts

- Des techniques d'assistance médicale à la procréation permettent d'éviter la transmission à l'enfant du VIH ou du virus des hépatites.
- Le désir d'enfants est une demande de plus en plus exprimée par les couples concernés par le VIH. Il est légitime de répondre à ces demandes, y compris en cas de problèmes d'infertilité masculine ou féminine. Une information doit pouvoir être donnée à ces couples sur les modalités de prise en charge et sur leur efficacité.
- Une douzaine de centres spécialisés en assistance médicale à la procréation peuvent prendre en charge ces demandes.

- Près de la moitié des couples éligibles ayant eu recours à l'AMP ont vu leur projet parental se réaliser même si parfois avec de longs délais.
- L'auto-insémination peut être envisagée chez la femme séropositive pour prévenir l'infection du partenaire.
- Il est indispensable de bien documenter les dossiers médicaux concernant les co-infections VHC ou VHB.
- Il faut éviter de trop différer les projets d'enfant car la fertilité féminine baisse avec l'âge.

Recommandations

- Le groupe d'experts recommande :
- avant d'adresser un couple pour une prise en charge d'AMP, de réaliser un bilan complet de l'infection par le VIH et des éventuelles co-infections ;
 - de réviser l'arrêté du 10 mai 2001 pour notamment étendre les possibilités de prise en charge en AMP ;
 - de réfléchir à la mise en place d'un registre des issues de grossesse à risque viral prises en charge en AMP.

INFECTION PAR LE VIH-2

Points forts

- L'infection par le VIH-2 touche près de 500 patients en France, le plus souvent d'origine africaine.
- Bien que l'évolution naturelle de l'infection par le VIH-2 soit plus lente que dans l'infection par le VIH-1, on observe, dans la cohorte ANRS VIH-2, des patients avec un déficit immunitaire marqué qui passent au stade SIDA.
- La mesure de la charge virale VIH-2 nécessite un test spécifique réalisé dans quelques laboratoires spécialisés de virologie.
- L'interprétation des résultats de charge virale VIH-2 est différente par rapport au VIH-1. Une charge virale VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est prédictive d'un risque évolutif clinique.
- Les INN et le T20 ne sont pas actifs sur le VIH-2. Ces molécules ne doivent pas être utilisées chez ces patients.
- Chez les femmes enceintes infectées par le VIH-2, la prévention de la transmission mère-enfant, contrairement à l'infection par le VIH-1, est une monothérapie par l'AZT chez la mère (3^e trimestre si la femme n'a pas d'indication pour elle-même) et un traitement de l'enfant à sa naissance.

Recommandations

- Le groupe d'experts recommande :
- d'inclure les patients infectés par le VIH-2 dans des cohortes épidémiologiques afin de mieux connaître leur devenir.

INFECTIONS OPPORTUNISTES ET TUMEURS

Points forts

- Les infections opportunistes restent d'actualité, le SIDA inaugural étant un mode encore fréquent de découverte de l'infection par le VIH en France.
- Il ne faut pas omettre chez les patients ayant moins de 200 CD4/ml la prescription de prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplas-mose.
- Une infection opportuniste peut survenir au cours d'arrêt de traite-ment antirétroviral en raison du risque de diminution très rapide des lym-phocytes CD4 chez certains patients.
- Dans la plupart des cas, les prophylaxies primaires et secon-daires des infections opportunistes peuvent être interrompues sous traitement antirétroviral quand le taux de lymphocytes CD4+ est supé-rieur à 200/mm³ depuis au moins 6 mois.
- En cas de pathologies opportunistes dénuées de traitement spéci-fique telles que la cryptosporidiose ou la leuco-encéphalite multifocale progressive, 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 anti-rétroviraux.
- Chez les patients sans déficit immunitaire majeur, les stratégies thé-rapeutiques et le pronostic des lymphomes malins non hodgkiniens sont proches de ceux observés chez les patients non VIH.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- la sensibilisation des équipes médicales non spécialisées dans le VIH au diagnostic d'infections opportunistes chez des patients migrants arri-vant directement aux urgences ;
- 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 dyspla-sies 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.

3

Épidémiologie

L'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données (*voir* Encadré). Au-delà des données de prévalence, d'incidence et de mortalité, l'accent est mis cette année sur les indicateurs de prise en charge prenant en compte le succès et l'échec virologique, les délais de dépistage, les modalités thérapeutiques et les caractéristiques sociales. Les efforts menés en épidémiologie, depuis 2002, permettent aujourd'hui de mieux caractériser l'épidémie et les patients pris en charge.

Sources de données

Plusieurs sources de données ont été utilisées dans le présent rapport pour décrire la situation épidémiologique actuelle de l'infection à VIH/SIDA en France, leur description détaillée est présentée en annexe.

Ce sont :

- les *travaux menés au sein de l'Action coordonnée 23* « Dynamique de l'épidémie VIH/SIDA » initiée conjointement par l'ANRS et l'InVS (source AC23) ;
- le *système de notification obligatoire* des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (en place depuis mars 2003) et la notification obligatoire du SIDA, données au 30 septembre 2003 (source InVS) ;
- la *base française de données hospitalières* sur l'infection par le VIH, données au 31 décembre 2002 (Source French Hospital Database on HIV [FHDH]). Ce projet conduit conjointement par la DHOS et l'INSERM E0214 a pour but de recueillir les informations cliniques longitudinales sur les patients infectés par le VIH (logiciel DMI2) et suivis dans des Centres d'informations et de soins sur l'immunodéficience humaine (CISIH) ;
- l'*enquête ANRS VESPA*, données collectées en 2002-2003 (source VESPA). Cette enquête avait pour objectif d'étudier les conditions de vie des personnes atteintes par l'infection par le VIH/SIDA ;
- l'*enquête Mortalité 2000*, données de mortalité en 2000. Cette enquête avait pour objectif de décrire la répartition des causes de décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH et de décrire les caractéristiques des personnes décédées ;
- les *données de mortalité du CepiDc INSERM*, données au 31 décembre 2000.

LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION PAR LE VIH EST ESTIMÉE À ENVIRON 100 000 PERSONNES À LA FIN 2003 (SOURCE ANRS AC23)

Étude transversale de prévalence

Afin d'estimer le nombre de sujets infectés par le VIH à un moment donné, une première méthode consisterait à effectuer un test de dépistage sérologique sur un échantillon représentatif de la population étudiée. Le problème majeur de cette approche serait le biais de participation. En effet si, sur un échantillon de 100 000 sujets, la prévalence observée est de 0,5 pour 1 000 chez les 80 p. 100 qui acceptent de participer à l'étude, alors qu'elle est de 5 pour 1 000 chez les 20 000 qui refusent de participer à l'étude, la prévalence réelle est de 1,4 pour 1 000, soit presque trois fois plus que celle estimée.

Méthode « directe »

La méthode « directe » consiste à combiner les résultats d'un ensemble d'enquêtes non représentatives concernant des groupes spécifiques avec des estimations de la taille de ces groupes. Cette approche peut toutefois conduire à des résultats inexacts du fait d'un biais de sélection dans les études non représentatives qui évaluent la fréquence de l'infection. Pour l'année 1997, dernière estimation disponible, l'estimation réalisée au sein de l'AC23 de la taille de la population infectée par le VIH en France était de 106 000 personnes avec un intervalle plausible de 89 000 à 122 000.

Enquête anonyme non corrélée

Les enquêtes anonymes non corrélées permettent de mesurer la prévalence de l'infection par le VIH dans une population déterminée en minimisant le biais lié au refus de participation.

Les tests sérologiques VIH sont réalisés, après anonymisation, sur des échantillons de sang venant de prélèvements effectués à d'autres fins. Cette stratégie ne touche qu'un sous-groupe particulier de la population et est donc soumise à un biais de représentativité. Néanmoins, elle offre l'opportunité de suivre les tendances au cours du temps. Les résultats de telles enquêtes conduites chez les femmes enceintes en Île-de-France et en PACA et dans les dispensaires antivénéériens ont été utilisés pour l'estimation par la méthode « directe ». Cependant, aucune enquête anonyme non corrélée n'a été réalisée en France depuis plus de 5 ans dans la perspective de la mise en place de la déclaration obligatoire de l'infection par le VIH.

Rétrocalcul

Le recours à la modélisation est une alternative pour estimer la taille de l'épidémie de l'infection par le VIH. La méthode la plus utilisée dans ce

contexte est la méthode de rétrocalcul. Le travail d'estimation par rétrocalcul a été conduit par l'AC23 de l'ANRS.

Cette méthode est fondée sur le principe selon lequel l'incidence des cas de SIDA dérive de celle des sujets infectés par le VIH après une durée d'incubation donnée [1]. Elle prend en compte, comme hypothèses, l'effet des traitements et l'effet de l'âge sur la durée d'incubation du SIDA ainsi que l'effet de la mortalité pré-SIDA.

Les données utilisées sont les données d'incidence des cas de SIDA âgés de 15 ans et plus, déclarés à l'InVS jusqu'en mars 2003 et diagnostiqués jusqu'en décembre 2002. Au 31 mars 2003, 64 656 cas avaient été diagnostiqués, après correction du délai de notification et prise en compte d'une sous-notification de 15 p. 100.

On a estimé à 37 268 le nombre de décès survenus chez les patients atteints de SIDA à la fin de l'année 2000 pour la France entière depuis le début de l'épidémie (rapportés à l'InVS jusqu'en mars 2003, après prise en compte d'une sous-notification de 20 p. 100).

Ce travail conduit à estimer l'incidence cumulée de l'infection par le VIH en France à la fin de l'année 2000 de 125 900 avec un intervalle plausible (IP) (c'est-à-dire prenant en compte les incertitudes sur les différents paramètres) de 90 000 à 205 600. Comme précédemment, l'estimation par rétrocalcul est située dans la partie basse de l'estimation par la méthode directe.

La prévalence à la fin de l'année 2000 est estimée à 88 300 [IP : 52 300 ; 168 000], dont 35 p. 100 d'homo-bisexuels, 23 p. 100 de toxicomanes, 39 p. 100 d'hétérosexuels et 3 p. 100 d'hémophiles et transfusés. L'incidence en 2000 est estimée à 4 300 nouveaux cas d'infection [IP : 600 ; 12 900].

Une prévalence de l'infection par le VIH d'environ 100 000 personnes à la fin de 2003.

La prévalence de l'infection par le VIH, fin 2003, est estimée à 97 000 [IP : 61 000 ; 176 000] en supposant une incidence constante de 2000 à 2003 et un nombre de décès par an égal à environ 1 500 (voir ci-dessous), à partir de la première estimation faite par rétrocalcul pour fin 2000.

PREMIERS RÉSULTATS DU NOUVEAU DISPOSITIF DE SURVEILLANCE DE L'INFECTION PAR LE VIH AU 30 SEPTEMBRE 2003 (SOURCE InVS)

Le système de notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH a débuté en mars 2003. Seuls sont notifiés les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH. Une analyse préliminaire des 1 301 nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés de mars à fin septembre 2003 a été effectuée [2]. Ces données doivent être interprétées avec prudence car cette période de 7 mois correspond à la mise en place progressive du système, laquelle n'a pas été homogène dans toutes les régions.

Nouveaux patients diagnostiqués en 2003

Les premiers résultats montrent que les rapports hétérosexuels constituent le principal mode de contamination (53 p. 100 de l'ensemble des nouveaux diagnostics). Parmi les personnes contaminées par rapports hétérosexuels, près d'une personne sur deux est étrangère et originaire d'un pays d'Afrique sub-saharienne. Les homosexuels représentent 21 p. 100 des nouveaux diagnostics, les usagers de drogue seulement 3 p. 100 et pour 23 p. 100 des sujets le mode de contamination est inconnu.

Les personnes étrangères originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne représentent 32 p. 100 de l'ensemble des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH.

Les femmes représentent près de la moitié des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (43 p. 100) et la moitié d'entre elles sont étrangères et originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 37 ans, les femmes sont en moyenne plus jeunes (34 ans) que les hommes (39 ans).

Le dépistage de l'infection par le VIH est réalisé devant l'apparition de signes cliniques (33 p. 100), à la suite d'une prise de risque (17 p. 100) ou dans le cadre d'un bilan (prénuptial, pré-opératoire...) (12 p. 100).

Plus de la moitié (53 p. 100) des nouveaux diagnostics d'infection à VIH ont été notifiés en région Île-de-France.

Surveillance virologique

Principes

Une surveillance virologique de l'infection par le VIH a été mise en place de manière parallèle afin de compléter le système de notification obligatoire du VIH/SIDA. Cette surveillance permet d'évaluer, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, le caractère récent (moins de 6 mois) ou non de la contamination à l'aide d'un « test d'infection récente » développé dans le cadre de l'ANRS AC23 et de déterminer le type d'infection par le VIH (VIH-1 ou VIH-2) ainsi que les différents sous-types du VIH-1. Ces examens sont effectués par le Centre national de référence du VIH (Francis Barin, CHU de Tours).

Cette étude est basée sur le volontariat, le consentement étant obtenu auprès du patient par le médecin déclarant au moment de la notification. La proportion des patients qui refusent la surveillance virologique est très faible (5 p. 100). Dans cette première série, les données de la surveillance virologique ne sont exploitables que pour 64 p. 100 des nouveaux diagnostics (n = 839) du fait de fichiers souvent incomplets.

Infections récentes

Au 30 septembre 2003, la proportion des infections récentes est de 38 p. 100 (IC à 95 p. 100 : 35-42). Cette proportion diffère significativement selon l'âge, le mode de contamination et la nationalité.

Les infections récentes représentent plus de la moitié des nouveaux diagnostics chez les homosexuels (58 p. 100) et près d'un tiers chez les personnes contaminées par rapport hétérosexuel (32 p. 100). Chez les usagers de drogues injectables, le nombre de personnes infectées récemment paraît plus faible (4/18).

Les infections récentes sont plus fréquentes chez les personnes de nationalité française (50 p. 100) que chez les personnes d'Afrique subsaharienne (26 p. 100). Cependant, compte tenu de la courte période d'étude, de la phase de montée en charge du système et d'une sous-inclusion (64 p. 100) des nouveaux diagnostics dans cette surveillance virologique, il est encore trop tôt pour interpréter le taux d'infections récentes parmi les personnes nouvellement diagnostiquées. Une exploration des biais liés à ce taux d'inclusion est en cours, notamment pour évaluer si le taux d'obtention des prélèvements est plus élevé en cas d'infection récente.

Type et sous-type

Le type de virus (VIH-1 ou VIH-2) a pu être déterminé pour 1 019 personnes nouvellement diagnostiquées en 2003. La proportion de VIH-2 est de 3 p. 100, dont 2 p. 100 de mono-infection VIH-2 et 1 p. 100 de probables co-infections VIH-1/VIH-2.

Parmi les infections VIH-1, le sous-type a été étudié par sérotypage dans 748 cas. Les infections par le groupe O représentent 0,3 p. 100 (2/748, deux personnes originaires d'Afrique de l'Ouest). À l'intérieur du groupe M, le sous-type n'a pu être déterminé pour 41 cas. Parmi les virus qui ont été sous-typés, 48 p. 100 [44-52] sont de sous-types non-B.

La distribution des sous-types diffère significativement en fonction du sexe, de l'âge, du mode de contamination et de la nationalité. La proportion des virus de sous-types non-B est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, chez les moins de 40 ans que chez les plus de 40 ans. Elle est également plus élevée chez les hétérosexuels que chez les homosexuels ou les usagers de drogues.

La proportion de virus de sous-types non-B est de 20 p. 100 chez les personnes de nationalité française alors qu'elle est de 80 p. 100 chez celles de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne, ce qui est cohérent avec la prédominance des sous-types non-B sur le continent africain.

La proportion des virus de sous-type non-B retrouvée parmi les infections récentes est comparable à celle retrouvée parmi les infections non récentes : respectivement 19 p. 100 versus 16 p. 100 chez les Français et 80 p. 100 versus 79 p. 100 chez les Africains.

Ces données confirment la circulation de virus de sous-types non-B dans la population française. La proportion non négligeable d'infection par le VIH-2 met en lumière l'importance de bien différencier les infections par le VIH-1 des infections par le VIH-2 lors des nouveaux diagnostics.

PRISE EN CHARGE À UN STADE TARDIF DE L'INFECTION PAR LE VIH (SOURCE InVS ET FHDH)

La prise en charge à un stade tardif de l'infection par le VIH a été étudiée dans deux sources de données, la notification obligatoire des cas de SIDA et la FHDH.

Force est de constater qu'en dépit de la large diffusion des thérapies antirétrovirales actives en France, de trop nombreux patients accèdent aux soins à un stade avancé de l'infection par le VIH. Ainsi, depuis 1997, en France, les cas de SIDA reflètent plus le caractère tardif de l'accès aux

soins que la dynamique de l'épidémie ; le retard au dépistage ayant pour conséquence un retard aux soins. Le retard au dépistage est défini par l'absence de dépistage avant le diagnostic de SIDA ou un dépistage dans les 2 mois précédents. Le retard aux soins est défini par l'absence de traitement avant le passage au stade SIDA.

Retard au dépistage et/ou aux soins dans le cadre de la surveillance du SIDA

Dans le cadre de la déclaration obligatoire (DO) de cas de SIDA, depuis 1997, la proportion des personnes dépistées au moment du SIDA (ou dans les 2 mois qui précèdent) ou non traitées est de 75 p. 100 (74 p. 100 en 1997 dont 33 p. 100 ne sont pas traités et 41 p. 100 ne sont pas dépistés, et 78 p. 100 en 2002 dont 27 p. 100 ne sont pas traités et 51 p. 100 ne sont pas dépistés).

Le retard au dépistage et/ou aux soins a été analysé sur 10 433 cas de SIDA diagnostiqués entre 1997 et 2002.

Les facteurs associés au retard au dépistage et/ou aux soins (âge, sexe, groupe de transmission, nationalité, catégorie socio-professionnelle) ont été analysés dans un modèle de régression logistique. Dans ce type d'analyse, on mesure l'association entre un facteur (par exemple le sexe) et la variable étudiée (ici la prise en charge tardive) par un odds-ratio (OR) qui exprime la force de l'association. Plus l'odds-ratio est élevé, plus l'association est forte. L'intervalle de confiance (IC) traduit la précision de l'estimation, compte tenu de la taille de l'échantillon analysé.

Le risque de prise en charge tardive est plus élevé :

- chez les hommes que chez les femmes (OR = 1,5 [IC = 1,3-1,7]) ;
- chez les homosexuels (OR = 1,7 [IC = 1,5-1,9]) et les hétérosexuels (OR = 3,0 [IC = 2,7-3,5]) que chez les usagers de drogue injectable ;
- chez les personnes de nationalité africaine (d'Afrique sub-saharienne) (OR = 1,8 [IC = 1,5-1,1]) que chez les Français.

Par ailleurs, ni l'âge, ni la catégorie socioprofessionnelle ne sont associés au retard à la prise en charge dans cette analyse multivariée.

Prise en charge à un stade tardif dans la FHDH

Dans le cadre de la FHDH, les facteurs associés à une prise en charge tardive ont été analysés par une régression logistique et son impact sur la survie par des modèles de Cox. L'analyse a porté sur les patients inclus dans la base française de données hospitalières sur l'infection par le VIH pendant la période 1997-2002. Le stade avancé à l'inclusion dans la FHDH a été défini par un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou un stade SIDA. Il faut donc noter que la définition de retard à la prise en charge n'est pas la même dans les deux sources. En effet, la définition du retard utilisée dans la FHDH correspond au stade auquel l'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandé (CD4 inférieur à 200/mm³ ou stade SIDA).

Dans la base, le pays de naissance des sujets n'est pas recueilli. La variable qui permet pour l'instant d'appréhender l'origine géographique des patients est la notion d'un séjour d'au moins 6 mois dans une région donnée du monde.

Parmi les 22 292 patients inclus dans FHDH depuis 1997, 33 p. 100 étaient pris en charge tardivement. La prise en charge tardive était plus fréquente :

- chez les hommes (OR = 1,6 [IC = 1,5-1,7]) ;
- chez les patients ayant séjourné en Afrique sub-saharienne (OR = 1,4 [IC = 1,3-1,5]) ;

- pour les groupes de transmission autres qu'homosexuels (OR = 1,6 [IC = 1,4-1,7]) ;
- pour les sujets pris en charge dans les départements d'outre-mer, tant dans les départements français d'Amérique (OR = 1,3 [IC = 1,2-1,5]), qu'à la Réunion (OR = 1,3 [IC = 1,0-1,7]) ;
- pour les patients plus âgés. Comparés aux moins de 30 ans, l'odds-ratio augmentait avec l'âge (1,8 chez les patients âgés de 30 à 40 ans à 3,4 chez les plus de 60 ans).

Ainsi, l'effet de l'âge est plus important que celui du sexe, de l'origine géographique, du groupe de transmission ou de la région de dépistage dont l'impact est à peu près de même niveau. L'âge est un facteur connu de risque de SIDA et c'est sans doute ce qui explique, dans l'analyse faite uniquement sur les cas de SIDA, que l'effet de l'âge qui influence à la fois la prise en charge tardive et le risque de SIDA ne soit pas mis en évidence.

Les patients pris en charge tardivement étaient mis sous antirétroviraux plus rapidement que les autres : 91 p. 100 de patients traités à 6 mois versus 63 p. 100, ce qui est logique.

Deux ans après l'inclusion dans la FHDH, 9 p. 100 des patients pris en charge tardivement étaient décédés versus 1 p. 100 seulement pour les patients pris en charge plus précocement, sans aucun changement entre la période 1997-1999 et la période 2000-2002 (Figure 3-1). Ainsi, le risque relatif de mortalité associé à une prise en charge tardive était de 16,0 au cours des 6 premiers mois de prise en charge (IC = [11,4-21,6]), mais restait élevé même après cette période : 4,0 (IC = [3,3-4,8]).

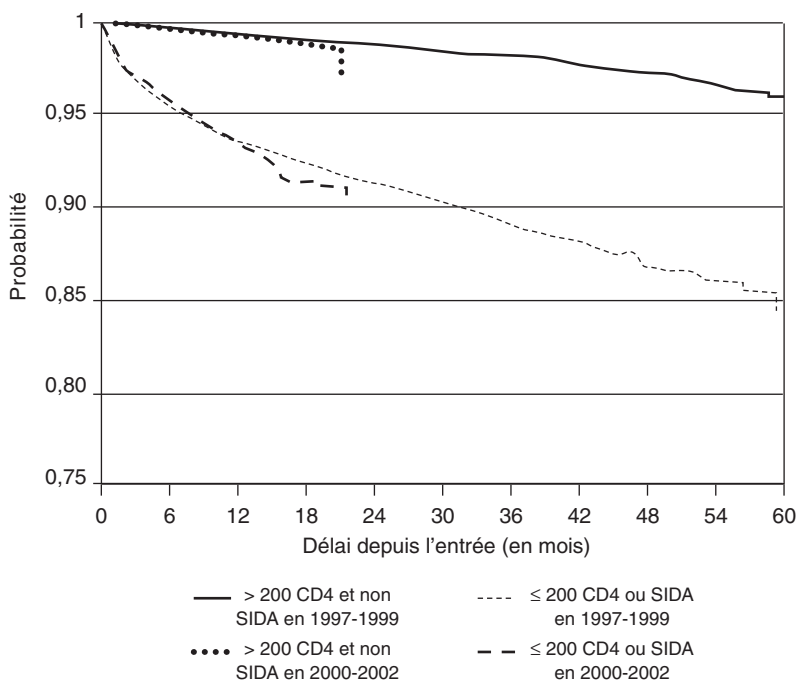


Figure 3-1 Survie selon le stade immunoclinique à l'entrée dans la base sur la période 1997-2002.

PATIENTS DÉBUTANT UN PREMIER TRAITEMENT EN 2002 (SOURCE FHDH)

En 2002, les caractéristiques des patients débutant un premier traitement dans la base FHDH sont présentées dans le tableau 3-1. Les femmes pour lesquelles une grossesse est signalée et les patients au stade de primo-infection récente (moins de 6 mois) sont exclus dans la mesure où les choix thérapeutiques sont particuliers dans ces deux situations.

En 2002, 56 p. 100 des patients mis au traitement avaient des CD4 < 200/mm³ ou un SIDA, 29 p. 100 des CD4 compris entre 200 et 350/mm³ et 15 p. 100 des CD4 > 350/mm³ dont 10 p. 100 avec une charge virale < 100 000 copies/ml.

Plus de la moitié des patients sont mis tardivement au traitement, ce qui est la conséquence directe d'une prise en charge tardive de l'infection (voir ci-dessus).

La proportion des patients débutant un traitement antirétroviral précocement par rapport aux recommandations parues en juillet 2002 est non négligeable. Une étude est en cours pour préciser les conditions de prescriptions chez ces patients (grossesse, primo-infection non signalée, traitement préalable à l'inclusion dans la base...).

Chez environ un quart des patients dont les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ ou au stade SIDA, une prophylaxie contre la PCP et/ou la toxoplasmose n'est pas prescrite dans la période de 4 mois entourant la mise sous antirétroviraux.

On observe des différences d'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux selon le niveau du déficit immunitaire. Les types de combinaisons prescrites sont essentiellement des trithérapies (Figure 3-2).

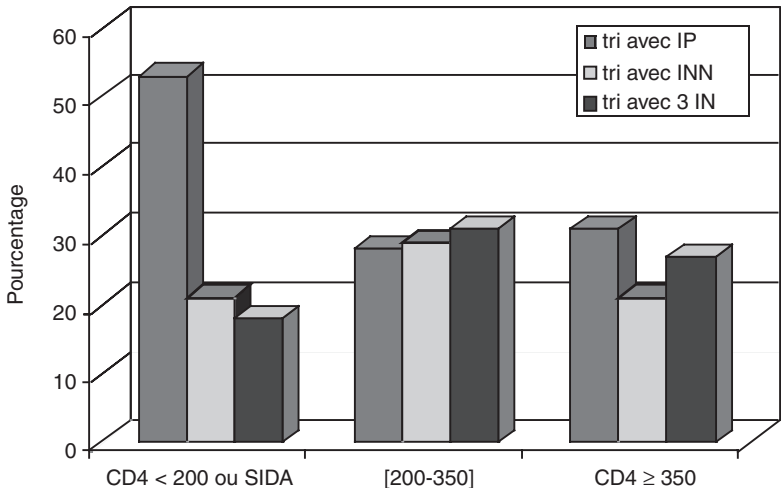


Figure 3-2 Différences d'utilisation des trithérapies ARV selon le niveau de CD4.

Tableau 3-I Patients recevant un premier traitement en 2002 avec CV > 1 000 copies/mm³ et CD4 connus au début du traitement ou 3 mois avant et aucune grossesse signalée dans les 9 mois précédents ce traitement (VIH négatif ou primo-infection ou contage < 6 mois exclus)

Caractéristiques	CD4 < 200 ou SIDA (n = 1004)	CD4 [200-350] (n = 524)	CD4 ≥ 350 et CV ≥ 100 000 (n = 80)	CD4 ≥ 350 et CV < 100 000 (n = 190) ⁽¹⁾
Sexe				
Femmes, n (p. 100)	328 (33 p. 100)	201 (38 p. 100)	21 (25 p. 100)	55 (29 p. 100)
Hommes, n (p. 100)	676 (67 p. 100)	323 (62 p. 100)	63 (75 p. 100)	135 (71 p. 100)
Âge (années)				
Moyen	39,0	36,0	37,0	37,2
[Min-Max]	[15,9-77,5]	[16,3-73,8]	[23,3-67,5]	[17,4-70,4]
Groupe transmission				
Homosexuels, n (p. 100)	223 (22 p. 100)	128 (24 p. 100)	35 (42 p. 100)	63 (33 p. 100)
Usagers de drogues IV, n (p. 100)	86 (9 p. 100)	42 (8 p. 100)	4 (5 p. 100)	22 (12 p. 100)
Hétérosexuels, n (p. 100)	568 (57 p. 100)	287 (55 p. 100)	32 (38 p. 100)	83 (44 p. 100)
Autres, n (p. 100)	127 (13 p. 100)	67 (13 p. 100)	13 (15 p. 100)	22 (12 p. 100)
Statut SIDA				
Oui, n (p. 100)	480 (48 p. 100)	0 (0 p. 100)	0 (0 p. 100)	0 (0 p. 100)
CD4				
CD4 < 200	911 (91 p. 100)			
CD4 ≥ 500			23 (27 p. 100)	76 (40 p. 100)
Moyenne	100	270	437	466
[25 ^e -75 ^e]	[34-163]	[235-304]	[390-514]	[395-591]
ARN-VIH				
< 10 000 copies/ml	92 (9 p. 100)	79 (15 p. 100)		80 (42 p. 100)
[10 000-100 000] copies/ml	352 (35 p. 100)	273 (52 p. 100)		110 (58 p. 100)
≥ 100 000 copies/ml	560 (56 p. 100)	172 (33 p. 100)	84 (100 p. 100)	
Moyenne	123 000	53 817	200 273	14 651
[25 ^e -75 ^e]	[46 842-364 271]	[18 117-144 500]	[146 404-399 500]	[3 766-48 200]
Log ₁₀ moyen	5,1	4,7	5,3	4,2
[25 ^e -75 ^e]	[4,7-5,6]	[4,3-5,2]	[5,2-5,6]	[3,6-4,7]
Cotrimoxazole	651 (65 p. 100)			
Pentamidine	73 (7 p. 100)			
Dapsone	14 (1 p. 100)			

(1) Dont 115 entre janvier et juin et 75 de juillet à décembre.

Les autres combinaisons prescrites sont soit des quadrithérapies, soit des bithérapies IP et INN. Les 2 IN associés sont le plus souvent AZT/3TC, d4T/3TC et ddl/3TC. Parmi les prescriptions les plus fréquentes, on note des combinaisons peu ou pas validées, par exemple l'association AZT/3TC/ddl et l'association AZT/3TC/ABC/éfavirenz.

Les recommandations de 2002 privilégiaient les associations comprenant un inhibiteur de protéase pour les patients à un stade avancé. De fait, chez les patients avec des CD4 < 200/mm³ ou présentant un SIDA, et pour lesquels le premier traitement prescrit incluait un IP, les charges virales étaient significativement plus élevées (64 p. 100 avec CV ≥ 100 000 copies/ml versus 46 p. 100, p < 0,001) et le taux de CD4 plus bas (médiane 80 versus 130, p < 0,001) par rapport à ceux dont le premier traitement n'incluait pas un inhibiteur de protéase, c'est-à-dire traités par 3 IN ou 2 IN + 1 INN.

Pour les patients dont les CD4 sont compris entre 200 et 350/mm³, la prescription d'une combinaison comprenant un inhibiteur de protéase associé à du ritonavir à faible dose est aussi plus fréquente chez les sujets dont la charge virale dépasse 100 000 copies/ml.

Il est important de rappeler qu'il s'agit de la situation en 2002, avant la publication des résultats d'études mettant en cause l'efficacité de plusieurs combinaisons de 3 IN, mais surtout que le choix du premier traitement est souvent fondé sur un compromis entre puissance virologique, facilité de prise et observance attendue.

PATIENTS SUIVIS EN 2002 (SOURCE FHDH ET VESPA)

Les caractéristiques des patients suivis en 1999 et en 2002 dans la FHDH sont présentées dans le tableau 3-II.

Tableau 3-II Description des patients vus au moins une fois en 1999 ou 2002 (FHDH)

Année		1999		2002	
Variable		Effectif	p. 100	Effectif	p. 100
Ensemble des patients vus		41 414	100,00	40 348	100,0
Sexe	Femme	11 531	27,8	12 094	30,0
	Homme	29 883	72,2	28 254	70,0
Âge	Moins de 30 ans	4 815	11,6	3 605	8,9
	De 30 à 39 ans	20 092	48,5	15 926	39,5
	De 40 à 49 ans	11 051	26,7	13 821	34,3
	De 50 à 59 ans	3 982	9,6	5 041	12,5
	60 ans et plus	1 474	3,6	1 955	4,9
Séjour hors de France de plus de 6 mois depuis 1978	Pas de séjour hors de France	36 993	89,3	33 964	84,2
	Afrique sub-saharienne	2 367	5,7	3 726	9,2
	Haïti	605	1,5	699	1,7
	Autres pays	1 449	3,5	1 959	4,9

Tableau 3-II (suite)

Année		1999		2002	
Variable		Effectif	p. 100	Effectif	p. 100
Groupe de transmission	Homo-/bisexuel	14 579	35,2	13 769	34,1
	Toxicomane	8 261	20,0	6 247	15,5
	Homosexuel et toxicomane	158	0,4	133	0,3
	Hémophile	328	0,8	284	0,7
	Hétérosexuel	13 955	33,7	15 711	38,9
	Transfusé	697	1,7	608	1,5
	Maternofoetal	122	0,3	72	0,2
	Autre	625	1,5	502	1,2
	Inconnu	2 689	6,5	3 022	7,5
	Dernier taux de CD4 renseigné par mm³	< 50	1 630	4,1	1 176
[50 ; 200]		5 468	13,8	4 577	11,7
[200 ; 350]		9 051	22,8	8 304	21,3
≥ 350		23 479	59,3	25 001	64,0
<i>Pas de données renseignées</i>		1 786		1 290	
Dernière charge virale renseignée en copies/ml	< 500	20 023	51,8	22 709	59,1
	[500 ; 5 000]	7 407	19,1	5 328	13,9
	[5 000 ; 30 000]	5 630	14,6	4 899	12,8
	≥ 30 000	5 594	14,5	5 468	14,2
<i>Pas de données renseignées</i>		2 760		1 944	
Délai de diagnostic de séropositivité VIH-1 ou VIH-2 à la dernière visite de l'année	Moins de 3 mois	2 288	5,5	2 289	5,7
	De 3 mois à 1 an	2 018	4,9	1 955	4,8
	De 1 à 4 ans	8 003	19,4	6 741	16,7
	De 4 à 8 ans	11 451	27,7	8 752	21,7
	De 8 à 12 ans	10 112	24,5	8 932	22,2
	De 12 à 16 ans	7 290	17,6	8 004	19,9
	Plus de 16 ans	175	0,4	3 615	9,0
<i>Pas de date de diagnostic renseignée</i>		77		60	
SIDA à la dernière visite	Non	33 967	82,0	32 756	81,2
	Oui	7 447	18,0	7 592	18,8
Traitement renseigné à la dernière visite de l'année⁽¹⁾	Jamais traité	4 622	11,2	5 493	13,6
	Pas de traitement mais traitement antérieur	3 158	7,6	4 261	10,6
	Monothérapie	227	0,6	158	0,4
	Bithérapie non HAART	4 902	11,8	2 264	5,6
	HAART	28 505	68,8	28 172	69,8

(1) Traitement renseigné sur les deux dernières fiches.

Une population qui vieillit et qui se féminise

Les femmes représentent 30 p. 100 des patients, en augmentation faible depuis 1999 (28 p. 100). Parmi les 40 348 patients ayant au moins un suivi enregistré en 2002 dans la FHDH, un homme sur cinq et une femme sur huit ont plus de 50 ans, l'âge où l'ensemble de la morbidité chronique commence à se manifester fréquemment dans la population générale. Cette évolution démographique est de nature à modifier la prise en charge de ces patients.

Une proportion importante de femmes originaires d'Afrique sub-saharienne

Une femme sur 5 et 1 homme sur 20 ont séjourné dans un pays d'Afrique sub-saharienne. L'augmentation de la proportion des patients ayant séjourné dans un pays d'Afrique sub-saharienne est notable entre 1999 et 2002, plus marquée chez les femmes (19 p. 100 en 2002 versus 12 p. 100 en 1999) que chez les hommes (5 p. 100 versus 3 p. 100). La séropositivité est connue depuis 7 ans en médiane chez les femmes et 9 ans chez les hommes. Le groupe de transmission hétérosexuel compte plus de femmes (n = 8 886) que d'hommes (n = 6 825), comme c'était déjà le cas en 1999.

Ces caractéristiques sont accentuées chez les patients inclus dans la FHDH en 2002

Parmi les 4 222 patients inclus en 2002, il y avait 40 p. 100 de femmes, 13 p. 100 de patients de plus de 50 ans avec un âge médian de 37 ans, 20 p. 100 de personnes ayant séjourné au moins 6 mois en Afrique sub-saharienne, 54 p. 100 de personnes hétérosexuelles, 25 p. 100 d'homobisexuels, 7 p. 100 d'usagers de drogues injectables. La séropositivité était connue depuis 7 mois en médiane (IQR 2-34 mois).

Enfin, 12 p. 100 des patients étaient au stade SIDA, 30 p. 100 avec moins de 200 CD4/mm³ et 48 p. 100 avec plus de 350 CD4/mm³. La charge virale était supérieure à 30 000 copies/mm³ chez 44 p. 100 des patients

Un meilleur statut immunovirologique en 2002 qu'en 1999 avec une moindre fréquence de traitement antirétroviral

Un homme sur cinq et une femme sur six est au stade SIDA. Les distributions de CD4 et de charge virale sont similaires chez les hommes et chez les femmes avec 59 p. 100 de patients présentant une charge virale inférieure à 500 copies/ml et 14 p. 100 une charge virale supérieure ou égale à 30 000 copies.

Seulement 3 p. 100 des patients ont un taux de CD4 inférieur à 50/mm³ et 85 p. 100 un taux supérieur à 200/mm³ dont 64 p. 100 un taux supérieur à 350/mm³.

En 2002, 24 p. 100 des patients ne sont pas sous traitement antirétroviral (versus 19 p. 100 en 1999). Quatorze pour cent sont des patients naïfs, 10 p. 100 sont des patients ayant déjà reçu un traitement ARV, puis l'ayant interrompu. Ceci reflète d'une part les modifications des indications de mise au traitement et l'augmentation modeste de l'arrêt des traitements

antirétroviraux d'autre part. Parmi les patients traités, 6 p. 100 sont toujours sous bithérapie (versus 12 p. 100 en 1999). Une étude est en cours pour caractériser ces patients et leur devenir.

Des caractéristiques très similaires dans l'enquête VESPA

Dans VESPA, les patients inclus ont des caractéristiques très similaires à celles des patients inclus dans la FHDH, ce qui permet de compléter leur description.

Les femmes représentent 29 p. 100 de l'échantillon. L'âge médian en 2003 est de 43 ans chez les hommes et de 40 ans chez les femmes. L'origine des personnes atteintes est caractérisée par leur pays de naissance et leur nationalité. Les personnes nées hors de France sont plus nombreuses parmi les femmes (39 p. 100) que parmi les hommes (19 p. 100) dont respectivement 22 p. 100 et 6 p. 100 sont nés en Afrique sub-saharienne. On peut noter que ces pourcentages sont très voisins de ceux observés dans la FHDH pour la variable séjour en Afrique sub-saharienne (respectivement 19 p. 100 et 5 p. 100), ce qui conforte l'utilisation de cette variable dans les analyses de la FHDH. En 2003, 13 p. 100 des hommes et 31 p. 100 des femmes sont de nationalité étrangère.

L'ancienneté du diagnostic de l'infection date de 1990 ou avant pour 35 p. 100 des hommes et 31 p. 100 des femmes tandis que respectivement 15 et 21 p. 100 ont été diagnostiqués depuis 2000 (les personnes ayant un diagnostic de moins de 6 mois au moment de l'enquête n'ont pas été interrogées). L'âge médian au diagnostic était de 32 ans pour les hommes et 29 ans pour les femmes.

Parmi les répondants, 24 p. 100 des hommes et 17 p. 100 des femmes ont eu un événement classant pour le SIDA et respectivement 22 p. 100 et 23 p. 100 sont aussi infectés par le VHC.

Au moment de l'enquête, 85 p. 100 des hommes et 79 p. 100 des femmes reçoivent un traitement antirétroviral. Chez les personnes non traitées des deux sexes, la moitié n'a jamais été traitée et l'autre moitié a interrompu le traitement et ce quel que soit le sexe. Selon le dernier bilan connu au moment de l'enquête, 61 p. 100 des hommes et 59 p. 100 des femmes étaient en succès thérapeutique (CV < 500 et CD4 > 200) et respectivement 6 p. 100 et 5 p. 100 en échec, avec une charge virale supérieure à 500 copies/ml et moins de 200 CD4/mm³.

Consommation de tabac et d'alcool

Les participants ont été interrogés sur leurs consommations d'alcool, de tabac et de cannabis.

La moitié des hommes et un peu plus d'un tiers des femmes (36 p. 100) fument quotidiennement. Parmi les fumeurs, la moitié fume un paquet ou plus.

Un homme sur cinq et une femme sur trois environ ne consomme pas du tout d'alcool tandis que 22 p. 100 des hommes et 9 p. 100 des femmes en consomment quotidiennement ou presque (4 à 6 fois par semaine). La consommation problématique d'alcool mesurée par le score DETA (*voir* Annexe « Enquête ANRS VESPA ») concerne 14 p. 100 des hommes et 10 p. 100 des femmes.

La consommation de cannabis dans les 12 derniers mois a été de 29 p. 100 chez les hommes (consommation quotidienne 7 p. 100) et de 23 p. 100 chez les femmes (consommation quotidienne 8 p. 100)

Une situation sociale reflétant des difficultés de tous ordres

L'enquête VESPA apporte également des informations sur la situation sociale des personnes atteintes suivies dans les hôpitaux.

Le niveau d'étude est plus faible chez les femmes : 11 p. 100 contre 6 p. 100 des hommes n'ont pas été à l'école ou n'ont pas dépassé l'école primaire, tandis qu'un tiers des hommes (33 p. 100) et une femme sur cinq environ (22 p. 100) ont fait des études après le bac.

La situation sociale en 2003 peut être caractérisée par la situation vis-à-vis de l'emploi, la pauvreté et les conditions de logement. Les hommes sont plus actifs que les femmes : 63 p. 100 des hommes et 50 p. 100 des femmes travaillent dont respectivement 3 p. 100 et 4 p. 100 dans des emplois non déclarés. Une proportion équivalente des hommes et des femmes sont au chômage et perçoivent des allocations des ASSÉDIC (9 p. 100). Dix-sept pour cent des hommes et 20 p. 100 des femmes sont en invalidité et ne travaillent pas. Au total, 3 p. 100 des hommes et 13 p. 100 des femmes ne déclarent ni emploi, ni ressource. Les minima sociaux (RMI, API et AAH) sont dans la quasi-totalité des cas associés à l'absence d'activité professionnelle déclarée. RMI ou API concernent 3 p. 100 des hommes et 9 p. 100 des femmes. Par ailleurs, 18 p. 100 des hommes et 22 p. 100 des femmes reçoivent l'AAH, parmi eux certains ont une activité déclarée (14 p. 100 des hommes et 11 p. 100 des femmes ayant l'AAH) ou non déclarée (10 p. 100 et 8 p. 100 respectivement).

La différence de situations sociales entre hommes et femmes est également marquée pour le logement : 85 p. 100 des hommes et 81 p. 100 des femmes ont un logement personnel, mais les hommes sont plus souvent propriétaires que les femmes (32 p. 100 contre 19 p. 100). La résidence avec des parents ou membres de la famille concerne 7 p. 100 des hommes et 9 p. 100 des femmes. L'hébergement chez des amis, en sous-location, en foyer et l'absence de domicile concernent 8 p. 100 des hommes et 10 p. 100 des femmes. Moins de 1 p. 100 des personnes interrogées bénéficient d'un appartement de coordination thérapeutique. Ces conditions de logement sont jugées insuffisantes ou très insuffisantes par près d'un quart des femmes (24 p. 100), soit deux fois plus souvent que chez les hommes (13 p. 100).

Concernant les conditions de ressource, si près de la moitié des hommes (47 p. 100) et près de trois femmes sur dix jugent leurs ressources suffisantes, 24 p. 100 des hommes et 40 p. 100 des femmes rapportent des difficultés financières importantes. Ces difficultés financières affectent la vie quotidienne puisque 28 p. 100 des femmes et 17 p. 100 des hommes déclarent ne pas pouvoir s'alimenter correctement par manque de moyen (c'est-à-dire ne pas manger de la viande/poisson tous les 2 jours ou absence de repas complet pendant une journée dans les quatre dernières semaines pour un membre du foyer par manque d'argent).

La comparaison avec la population générale nécessitant une standardisation sur l'âge et le sexe est en cours. Néanmoins il apparaît d'emblée que la situation sociale des personnes atteintes par le VIH est moins bonne que celle de la population générale.

COMPARAISONS RÉGIONALES DU STATUT IMMUNOVIROLOGIQUE DES PATIENTS TRAITÉS DEPUIS AU MOINS 6 MOIS EN 2002 (SOURCE FHDH)

Pour évaluer l'existence de disparités géographiques importantes dans la prise en charge des patients, deux indicateurs ont été retenus chez les patients suivis en 2002 et traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois :

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

La figure 3-3 présente les résultats de ces calculs pour l'Île-de-France, le reste de la métropole et les départements d'outre-mer. Pour PACA (Provence-Alpes-Côte-d'Azur), la FHDH inclut des hôpitaux généraux et des CHU, il n'existe pas de disparités majeures entre les deux types d'hôpitaux.

En France métropolitaine et à la Réunion, il n'y a pas de disparités majeures. Les taux de succès sont compris entre 53 p. 100 et 73 p. 100 selon les régions (moyenne de 60 p. 100) et les taux d'échecs entre 2 p. 100 et 6 p. 100 (moyenne de 5 p. 100).

En revanche, la situation observée dans les départements français d'Amérique (DFA) (Guadeloupe, Guyane et Martinique) est moins bonne avec un taux de succès de 44 p. 100 et d'échec de 11 p. 100. Ceci est surtout observé en Guadeloupe et en Guyane. Ces résultats sont à mettre en relation avec un taux plus élevé de perdus de vue en Guyane, une prise en charge plus tardive dans les DFA (*voir ci-dessus*) et des conditions générales de prise en charge, notamment sociales, souvent problématiques, comme l'a mis en exergue le rapport du Conseil national du SIDA relatif à la situation dans les départements d'outre-mer [3].

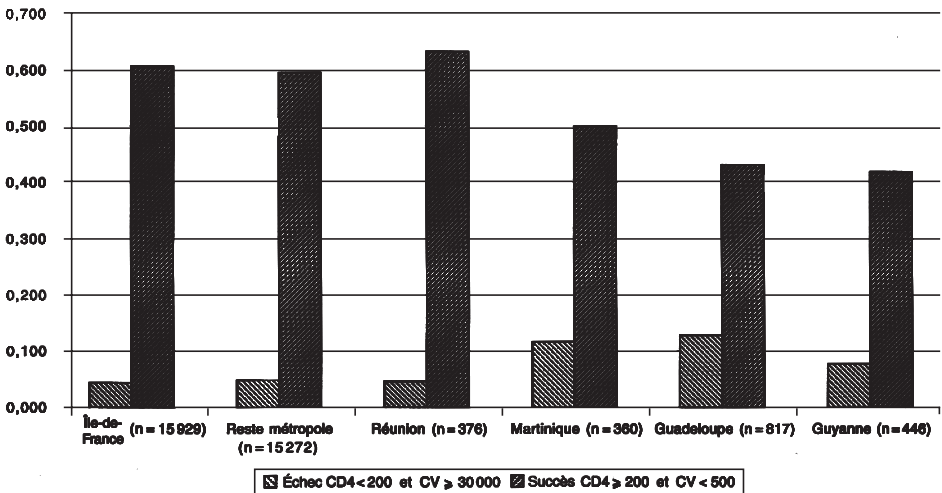


Figure 3-3 Pourcentage d'échec et de succès biologique des patients vus en 2002 et traités depuis au moins 6 mois.

MANIFESTATIONS CLINIQUES CLASSANT SIDA DES PATIENTS SUIVIS EN 2002 (SOURCE FHDH)

La figure 3-4 représente l'incidence des dix manifestations cliniques classant SIDA les plus fréquentes chez les patients suivis. Aucune évolution sensible n'est observée depuis 1998. Les patients qui présentent une manifestation clinique classant SIDA à l'inclusion dans la FHDH ne sont pas inclus dans cette analyse. En revanche la maladie est prise en compte même si elle n'est pas inaugurale du SIDA.

Les pneumopathies bactériennes, dont le risque est très augmenté dans la population des sujets infectés par le VIH, même à un stade peu avancé d'immunodépression, sont les plus fréquentes et sont, avec les candidoses œsophagiennes et la tuberculose, les seules manifestations dont l'incidence est supérieure ou égale à 5 pour 1 000 patients/année.

Les lymphomes non hodgkinien et cérébraux primaires n'ont qu'une incidence de 2,7 pour 1 000 patients/année même s'ils représentent la première cause de décès SIDA (voir ci-dessous).

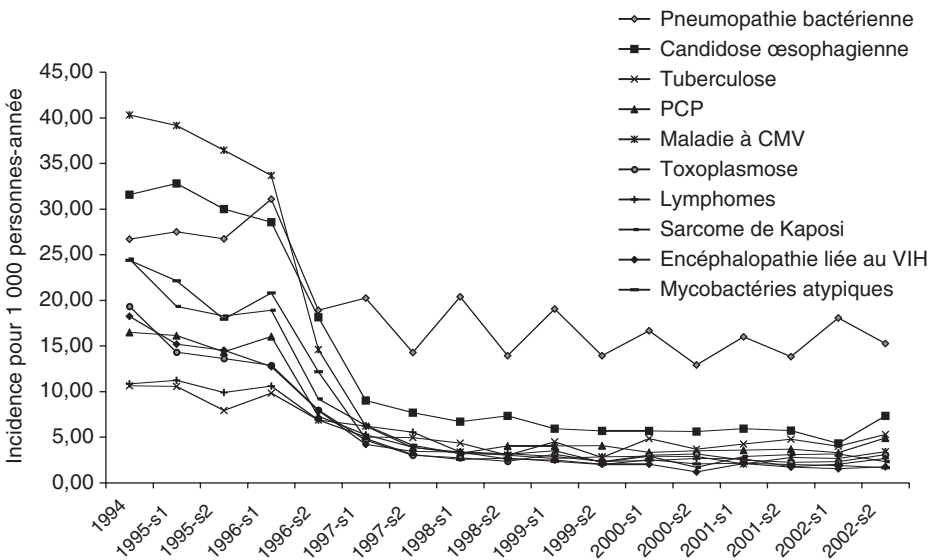


Figure 3-4 Incidence des dix pathologies classant SIDA les plus fréquentes en 2002-s2.

SITUATION DU SIDA AU 30 SEPTEMBRE 2003 (SOURCE InVS)

Après 6 années consécutives de baisse du nombre de cas de SIDA liée à l'introduction des associations antirétrovirales efficaces en 1996, le nombre des nouveaux cas de SIDA n'a pas diminué en 2002 (Tableau 3-III).

Tableau 3-III Répartition des cas de SIDA par mode de contamination, sexe et année de diagnostic (France, données au 30 septembre 2003)

Mode de contamination	Année de diagnostic du SIDA										Total
	< 1996	1996	1997	1998	1999	2000	2001 ⁽¹⁾	2002 ⁽²⁾	2003 ⁽¹⁾ 3 trimestres		
Rapports homosexuels	19 430 46,2 p. 100	1 475 36,7 p. 100	778 34,1 p. 100	587 30,4 p. 100	544 29,9 p. 100	480 28,1 p. 100	405 24,7 p. 100	358 23,6 p. 100	155 26,8 p. 100	155 26,8 p. 100	24 212 42,0 p. 100
Usage de drogues injectables (UDI)	9 928 23,6 p. 100	965 24,0 p. 100	429 18,8 p. 100	353 18,3 p. 100	301 16,6 p. 100	244 14,3 p. 100	253 15,4 p. 100	185 12,2 p. 100	66 11,4 p. 100	66 11,4 p. 100	12 724 22,1 p. 100
- hommes	7 305	731	327	272	212	187	205	135	50	50	9 424
- femmes	2 623	234	102	81	89	57	48	50	16	16	3 300
Rapports homosexuels et UDI	549 1,3 p. 100	30 0,7 p. 100	9 0,4 p. 100	12 0,6 p. 100	7 0,4 p. 100	4 0,2 p. 100	4 0,2 p. 100	2 0,1 p. 100	1 0,2 p. 100	1 0,2 p. 100	618 1,1 p. 100
Rapports hétérosexuels	7 331 17,4 p. 100	1 136 28,3 p. 100	798 35,0 p. 100	729 37,7 p. 100	728 40,0 p. 100	763 44,7 p. 100	775 47,3 p. 100	781 51,6 p. 100	294 50,9 p. 100	294 50,9 p. 100	13 335 23,2 p. 100
- hommes	4 081	632	461	428	423	394	435	415	158	158	7 427
- femmes	3 250	504	337	301	305	369	340	366	136	136	5 908
Transfusion ou injection de produits antihémophiliques ⁽³⁾	2 243 5,3 p. 100	89 2,2 p. 100	45 2,0 p. 100	26 1,3 p. 100	26 1,4 p. 100	17 1,0 p. 100	12 0,7 p. 100	14 0,9 p. 100	3 0,5 p. 100	3 0,5 p. 100	2 475 4,3 p. 100
Transmission materno-fœtale	582 1,4 p. 100	33 0,8 p. 100	17 0,7 p. 100	8 0,4 p. 100	8 0,4 p. 100	5 0,3 p. 100	4 0,2 p. 100	6 0,4 p. 100	1 0,2 p. 100	1 0,2 p. 100	664 1,2 p. 100
Autre, inconnu ⁽³⁾	2 032 4,8 p. 100	290 7,2 p. 100	205 9,0 p. 100	218 11,3 p. 100	204 11,2 p. 100	194 11,4 p. 100	185 11,3 p. 100	169 11,2 p. 100	58 10,0 p. 100	58 10,0 p. 100	3 555 6,2 p. 100
- hommes	1 616	240	179	181	175	160	145	138	50	50	2 884
- femmes	416	50	26	37	29	34	40	31	8	8	671
Total	42 095 100,0 p. 100	4 018 100,0 p. 100	2 281 100,0 p. 100	1 933 100,0 p. 100	1 818 100,0 p. 100	1 707 100,0 p. 100	1 638 100,0 p. 100	1 515 100,0 p. 100	578 100,0 p. 100	578 100,0 p. 100	57 583 100,0 p. 100
- hommes	34 714	3 191	1 786	1 500	1 383	1 237	1 205	1 061	417	417	46 494
- femmes	7 381	827	495	433	435	470	433	454	161	161	11 089

(1) Données provisoires non retravaillées. (2) Sont inclus 101 cas pédiatriques (< 13 ans). (3) Sont inclus 29 cas pédiatriques, 22 cas de contamination professionnelle chez des personnels de santé dont 18 présumés et 4 prouvés.

En 2003, le nombre des cas de SIDA diagnostiqués pour les trois premiers trimestres est faible (904 cas redressés), suggérant soit une baisse de l'incidence du SIDA, soit une sous-déclaration plus importante que les années précédentes. Cette tendance globale diffère selon le mode de contamination. Chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels, le nombre des cas de SIDA augmente à nouveau très lentement depuis 1999, alors qu'il continue à diminuer chez les usagers de drogue et se stabilise chez les homosexuels. Par conséquent, les personnes infectées par rapports hétérosexuels représentent le principal groupe parmi les cas de SIDA depuis plus de 5 ans (52 p. 100 en 2002, 51 p. 100 sur les données préliminaires de 2003). Sur la même période 2002-2003, les homosexuels et les usagers de drogue injectable représentent respectivement 24 p. 100 et 12 p. 100 de l'ensemble des cas de SIDA.

L'augmentation des cas chez les hétérosexuels est liée principalement à une forte progression chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique sub-saharienne : en 2003, 25 p. 100 des cas de SIDA surviennent chez des personnes originaires d'Afrique sub-saharienne alors qu'elles ne représentaient que 7 p. 100 en 1996. Depuis 2002, les diagnostics de SIDA sont presque aussi nombreux chez les femmes de nationalité française que chez les femmes d'Afrique sub-saharienne. Les personnes atteintes du SIDA ont en moyenne 41 ans (les femmes ont 38 ans et les hommes 43 ans). Près de 8 cas de SIDA sur 10 sont diagnostiqués chez des personnes qui n'ont pas reçu de traitement antirétroviral avant le SIDA ou qui ont été dépistées tardivement.

Les zones les plus touchées en métropole demeurent l'Île-de-France et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, et dans les départements d'outre-mer, la Guyane et la Guadeloupe.

Le nombre de personnes vivantes présentant un SIDA est estimé à 26 100 au 30 septembre 2003.

MORTALITÉ DES PERSONNES ATTEINTES PAR L'INFECTION PAR LE VIH/SIDA EN 2000 (SOURCE MORTALITÉ 2000, SOURCE FHDH ET SOURCE CepiDc)

Parmi les sources de données disponibles chaque année, deux sources permettent de documenter les décès des sujets infectés par le VIH en France :

- les données de mortalité par cause du CepiDc INSERM. Dans ce cas, on peut repérer la mention d'infection par le VIH à un endroit quelconque du certificat. La part des causes de décès autres que SIDA risque donc d'être sous-estimée dans cette source. De plus, les règles de codage des causes de décès via la Classification internationale des maladies-version 10 (CIM-10), ne sont pas nécessairement adaptées à l'exploration des causes de décès chez les sujets séropositifs pour le VIH ;
- les données de la base FHDH. Dans ce cas, il est plausible que certains des patients perdus de vue soient décédés sans qu'on le sache, et là aussi la part des causes de décès autres que SIDA risque donc d'être sous-estimée dans cette source. D'autre part, il n'existe pas de règle commune prédéfinie pour définir la cause de décès.

Ces considérations ont motivé la réalisation de l'étude Mortalité 2000 dont l'objectif était de décrire d'une part la répartition des causes de décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH et d'autre part les caractéristiques des personnes décédées en utilisant un algorithme de détermination de la cause initiale adapté aux questions spécifiques posées dans le cadre de l'infection par le VIH.

Dans Mortalité 2000 [4], les 185 services participants ont signalé 964 décès dans l'année. L'âge médian était de 41 ans, 78 p. 100 étaient des hommes, le taux médian de lymphocytes CD4 était de 94/mm³. La cause initiale de décès a été classée selon les catégories suivantes : SIDA (47 p. 100), cancer non SIDA non lié aux hépatites (11 p. 100), hépatite C (9 p. 100), cardiovasculaire (7 p. 100), infection bactérienne (6 p. 100), suicide (4 p. 100). Un acte iatrogène était la cause initiale de décès dans 2 p. 100 des cas et le traitement antirétroviral l'était dans 1 p. 100 des cas.

Chez les patients décédés du SIDA (n = 456), les affections les plus fréquemment en cause étaient le lymphome malin non hodgkinien et l'infection à cytomégalovirus. Lorsque le diagnostic de l'infection par le VIH avait été fait dans les 6 mois précédant le décès (81 cas), la pathologie la plus fréquemment en cause était la pneumocystose pulmonaire.

Les cancers (classant SIDA ou non) représentaient 28 p. 100 des causes initiales de décès (n = 269). Les cancers classant SIDA sont essentiellement constitués de lymphomes non hodgkinien (n = 105), de sarcomes de Kaposi (n = 40) et de cancers du col de l'utérus (n = 4). Les cancers non classant SIDA sont représentés par les tumeurs des voies respiratoires (n = 50), les carcinomes hépatocellulaires (n = 19), les maladies de Hodgkin (n = 12), les cancers digestifs (n = 9), les autres cancers solides (n = 25) et les hémopathies (n = 5). Au sein des carcinomes hépatocellulaires, 10 étaient liés au VHC et 7 au VHB.

Cette mortalité fréquente par cancers non classant SIDA est notamment la conséquence d'une fréquence plus élevée des cancers non classant SIDA dans la population des personnes atteintes [5] et ne relève pas seulement d'un taux de décès plus important. Un travail sur les cancers non classant SIDA conduit dans la base FHDH a mis en évidence un doublement de l'incidence des cancers non classant SIDA chez les personnes infectées par le VIH par rapport à la population générale de même âge et de même sexe et retrouve en particulier les cancers du poumon (probablement parce que les patients infectés par le VIH sont plus souvent fumeurs), la maladie de Hodgkin et les cancers anaux chez les homosexuels masculins. Ces résultats sont concordants avec ceux de la cohorte HOPS [6] aux États-Unis. L'augmentation de l'incidence de la maladie de Hodgkin entre la période pré-HAART (avant 1995) et post-HAART (à partir de 1996) soulève l'hypothèse d'un rôle, direct ou indirect (via l'augmentation d'espérance de vie), des antirétroviraux sur ce « surrisque », conjugué au risque plus élevé lié à l'infection par le VIH elle-même.

Un croisement par appariement sur la date de naissance, la date de décès et le sexe a été réalisé entre les données de Mortalité 2000 d'une part, la base française de données hospitalière sur le VIH (FHDH) et les certificats de décès portant une mention d'infection par le VIH au CepiDc, d'autre part.

Au total, 1 570 décès ont été notifiés à au moins un de ces trois systèmes, dont respectivement 964, 654 et 1295 pour Mortalité 2000, la FHDH et le CepiDc et 422 cas étaient communs aux trois bases. Ces

résultats montrent qu'aucune source n'est exhaustive. La répartition des causes de décès variait selon les sources. Par rapport à Mortalité 2000, la source CepiDc sur-représente beaucoup la part des décès dus au SIDA, ce qui n'est pas surprenant, compte tenu du mode de déclaration des décès et la source FHDH sur-représente un peu la part des décès dus au SIDA, les patients perdus de vue étant plus souvent décédés de cause non SIDA que les patients suivis.

Ainsi, comparée aux certificats de décès sélectionnés sur la mention du VIH, l'enquête Mortalité 2000 a mis en évidence une plus grande proportion de décès non liés au SIDA parmi les personnes infectées par le VIH. Avec l'augmentation de la part des décès de causes non SIDA à l'ère des multithérapies antirétrovirales, la description des causes de décès chez les personnes infectées par le VIH nécessite la standardisation du recueil des causes au sein des sources de données existantes (comme la FHDH et les autres cohortes françaises), appuyée par la réalisation d'enquêtes spécifiques. Il est ainsi prévu de renouveler l'étude Mortalité 2000 en 2005.

Points forts

- Alors que dans le rapport 2002, le groupe d'experts soulignait des insuffisances dans le suivi épidémiologique de l'épidémie, des outils épidémiologiques complémentaires permettent, aujourd'hui, de mieux caractériser les patients pris en charge.
- La prévalence de l'infection par le VIH fin 2003 est estimée à 97 000 avec un intervalle plausible de 61 000 à 176 000 en utilisant la méthode du rétrocalcul.
- Les sources de données sur la mortalité des patients infectés par le VIH ne sont pas exhaustives et sous-estiment le nombre de décès non liés au SIDA.
- La proportion des personnes contaminées par rapports hétérosexuels est en augmentation nette dans toutes les sources de données. Il s'agit principalement de femmes originaires d'Afrique sub-saharienne.
- L'épidémie continue chez les hommes contaminés par rapports homosexuels dans un contexte de résurgence de la syphilis et de diminution des comportements de prévention.
- La réduction de la transmission du VIH chez les usagers de drogues intraveineuses est confirmée.
- La moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral est vue à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/ml).
- Le risque de mortalité chez les patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/ml) est 16 fois supérieur les six premiers mois à celui des patients pris en charge précocement.
- Près de 60 p. 100 des personnes suivies dans la base française de données hospitalières (FHDH) sont en succès virologique (charge virale < 500 copies/ml).
- Cinq pour cent des patients traités sont en situation d'échec thérapeutique sévère (CD4 < 200/ml et charge virale > 30 000 copies/ml).

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *sur le plan épidémiologique :*
 - *à l'ensemble des professionnels de santé, d'être attentif à bien notifier tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH ;*
 - *de développer de nouveaux modèles statistiques afin de mieux apprécier l'incidence de l'infection par le VIH ;*
 - *de poursuivre et de développer des indicateurs de qualité de prise en charge sur des questions telles que le succès et l'échec des traitements antirétroviraux, etc. ;*
- *sur le plan du dépistage et de la prise en charge :*
 - *de développer des stratégies de dépistage ciblé pour les patients pris en charge tardivement, en particulier pour les populations migrantes ;*
 - *une surveillance médicale attentive des patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/mm³) compte tenu des taux élevés de décès observés ;*
 - *de renforcer les mesures pour améliorer l'accès aux soins et la prise en charge des ressortissants des départements français d'Amérique.*

BIBLIOGRAPHIE

1. DEUFFIC S, COSTAGLIOLA D. Is the AIDS incubation time changing ? A back-calculation approach. *Statistics in Medicine*, 1999, *18* : 1031-1047.
2. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE en collaboration avec le CNR. Premiers résultats du nouveau dispositif de surveillance de l'infection à VIH et situation du SIDA au 30 septembre 2003. *Bull Épidémiol Hebd*, 2004, *24-25* : 102-110.
3. CONSEIL NATIONAL DU SIDA. Repenser la politique de lutte contre le VIH/ SIDA dans les départements d'outre-mer, rapport suivi de recommandations, 11 mars 2003
4. LEWDEN C, SALMON D, MORLAT P et al. Causes de décès des personnes infectées par le VIH en 2000 : persistance du SIDA, rôle émergent des cancers et des hépatites. *Bull Épidémiol Hebd*, 2004, *17* : 67-68.
5. HERIDA M, MARY-KRAUSE M, KAPHAN R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*, 2003, *21* : 3447-3453.
6. PATEL P, NOVAK RM, TONG T et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in the HIV outpatient study. 10th CROI, San Francisco, 2003, abstract 81.

ANNEXE : DESCRIPTION DES SOURCES DE DONNÉES

Système de notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (depuis mars 2003) et notification obligatoire (DO) du SIDA (source InVS)

La notification des cas de SIDA, mise en place au début des années 1980 et obligatoire depuis 1986, a été un des éléments clés de la surveillance de l'épidémie de VIH/SIDA.

La notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à la surveillance virologique des contaminations récentes, a été mise en place en mars 2003, afin de décrire au mieux la population des séropositifs, de suivre la dynamique de l'infection par le VIH et de cibler les actions de prévention.

Notification obligatoire du VIH/SIDA

La notification obligatoire du VIH est initiée par les biologistes, qui créent un code d'anonymat unique et irréversible pour la personne, à partir de sa date de naissance, son prénom, l'initiale de son nom et son sexe, au moyen d'un logiciel fourni par l'Institut de veille sanitaire (InVS). La notification est ensuite complétée par les cliniciens, qui précisent certaines informations épidémiologiques et cliniques concernant la personne.

La notification du SIDA est réalisée uniquement par les cliniciens, également sur la base du code d'anonymat.

Les notifications sont ensuite adressées aux médecins inspecteurs de santé publique des DDASS (qui couplent les volets « biologiste » et « clinicien » pour le VIH), puis sont transmises à l'InVS. Une étape de relance/validation est souvent nécessaire auprès des médecins prescripteurs car le volet « clinicien » du questionnaire VIH n'a pas toujours été envoyé ou incomplètement rempli.

Lors de la saisie des fiches à l'InVS, le code d'anonymat permet de détecter les doublons et de ne pas enregistrer plusieurs fois la même personne.

Les *nouveaux* diagnostics d'infection par le VIH en 2003 sont toutes les sérologies positives diagnostiquées et notifiées en 2003, sans notion d'une sérologie antérieure positive. L'application stricte de cette définition conduirait à exclure de l'analyse les personnes ayant deux sérologies positives au cours de l'année, pour lesquelles la notification n'est pas faite pour la première, mais seulement pour la deuxième. La définition des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH est donc élargie aux cas pour lesquels une première sérologie positive *dans l'année* est indiquée par le médecin déclarant. L'année considérée n'est pas l'année civile mais une période de 12 mois, de manière à conserver une définition identique, quel que soit le mois de la sérologie notifiée.

Les cas d'infection par le VIH, de SIDA ainsi que les décès sont notifiés avec un certain délai. Compte tenu de l'antériorité de la surveillance du SIDA, il est possible d'en tenir compte pour les cas de SIDA et les décès (des cas de SIDA uniquement), en « redressant » les données des huit derniers semestres.

Surveillance virologique

Elle permet de déterminer, par un test sérologique (sérotypage), le type de virus (VIH-1 ou VIH-2), le groupe et le sous-type viral en cas d'infection par le VIH-1. Elle permet d'estimer si la contamination est récente (≤ 6 mois) ou non, à l'aide d'un ELISA dit « test d'infection récente ».

Ce test a été validé sur une banque d'échantillons de personnes infectées par le VIH, dont la date de contamination était connue. La sensibilité du test a été estimée à 87 p. 100 et sa spécificité à 98 p. 100

En pratique, ces examens virologiques sont effectués par le Centre national de référence du VIH (CNR) à partir d'une fraction du sérum (« fond du tube ») ayant permis de poser le diagnostic d'infection par le VIH. Cet aliquot est préparé sur buvard par les biologistes et adressé au CNR. Les résultats virologiques sont ensuite envoyés à l'InVS où ils sont couplés aux informations contenues sur la fiche de notification du VIH correspondante, grâce au code d'anonymat.

L'information sur le stade clinique étant disponible sur la fiche de notification, les personnes pour lesquelles le diagnostic de l'infection par le VIH a été réalisé au stade SIDA sont classés en « infection non récente ».

La surveillance virologique est basée sur le volontariat, le consentement étant obtenu auprès du patient par le médecin déclarant au moment de la notification obligatoire.

Base française de données hospitalières sur l'infection à VIH, données au 31 décembre 2002 (source French Hospital Database on HIV (FHDH, <http://www.ccde.chups.jussieu.fr/FHDH/>))

Ce projet conduit conjointement par la DHOS et l'INSERM existe depuis 1992 après la fusion des deux systèmes d'information spécifiques qui existaient, le DMI, système centré sur le recours hospitalier, à visée médico-économique, basé sur le PMSI et mis à disposition des CISIH par la DHOS en 1988 et le DMAC, basé sur le patient et ses visites à l'hôpital, à visée d'épidémiologie clinique et mis à disposition des CISIH en 1989 par le SC4 de l'INSERM, créé pour cette mission. Le recueil est fait grâce au logiciel DMI2, centré sur le patient, mis à disposition des CISIH conjointement par la DHOS et l'INSERM.

La base a pour but de recueillir les informations cliniques sur les patients infectés par le VIH et suivis dans des Centres d'informations et de soins sur l'immunodéficience humaine (CISIH). Elle est maintenant gérée au sein de l'équipe INSERM 0214, « Épidémiologie clinique et thérapeutique de l'infection à VIH », qui a fait suite au SC4.

Pour être inclus dans la base, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH-1 ou le VIH-2, être suivis dans un CISIH, et avoir donné leur consentement éclairé par écrit. Lors du premier recours dans le CISIH, un « Dossier patient » est établi comprenant les données invariables (groupe de transmission, date de première sérologie positive, notion de contage daté, antécédents cliniques de l'infection par le VIH...). Les informations cliniques (pathologies classantes, autres diagnostics), biologiques (charge virale et CD4 notamment) et thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies primaires et secondaires, traitements des manifestations cliniques) sont recueillies à chaque hospitalisation (classique ou de jour) et à chaque consultation du sujet au CISIH, si un évé-

nement clinique et/ou thérapeutique s'est produit ou au moins tous les 6 mois.

Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL le 27 novembre 1991 (J.O. du 17 janvier 1992). La base comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 des 30 centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH). Les données, relatives à 96 099 personnes de 15 ans et plus sont incluses dans la base, dont 88 908 personnes suivies au moins une fois entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2002, en moyenne pendant 51 mois (suivi médian 41 mois). Ce projet est soutenu dans le cadre de l'AC7 « cohortes VIH » de l'ANRS.

Enquête ANRS VESPA, données collectées en 2002-2003 (source VESPA)

L'enquête ANRS VESPA a été réalisée sous la responsabilité de France Lert (INSERM U88) et Yolande Obadia (ORS PACA, INSERM U379) avec le groupe VESPA. Elle a pour but d'étudier les conditions de vie des personnes atteintes par l'infection à VIH/SIDA.

Les données ont été recueillies de décembre 2002 à septembre 2003 dans des hôpitaux ayant une file active de plus de 60 patients séropositifs estimée à partir des données du DMI2 et de la DO des cas de SIDA. Trois strates ont été constituées en fonction de la file active estimée : 60-150, 150-300, plus de 300 patients. Le tirage au sort a été fait par région (14 compte tenu du regroupement de régions avec peu de cas) et par strate.

Dans chaque service spécialisé au sein de ces hôpitaux (103 services au total), les consultants ont été interrogés de façon aléatoire. Le tirage au sort était effectué à chaque séance de consultations dans l'ordre de passage dans le service médical. L'inclusion a été faite par le médecin à l'occasion de la consultation. Étaient éligibles les patients infectés par le VIH-1, de plus de 18 ans, diagnostiqués depuis plus de 6 mois, et pour les étrangers, ceux résidant en France depuis plus de 6 mois. Le registre d'enquête a répertorié l'ensemble des patients présents en consultation et documenté quelques données pour chaque patient éligible de façon à pouvoir mesurer d'éventuels biais dans le tirage au sort ainsi que dans la participation.

Les patients ont répondu à un questionnaire en face à face couvrant un large éventail de questions sociales et ont rempli un autoquestionnaire comportant des échelles psychométriques. Cette information était complétée par un bref questionnaire rempli par le médecin portant sur l'histoire de l'infection par le VIH et la co-infection par le VHC éventuelle.

Au total, parmi les 7 904 patients éligibles présents en consultation, 5 107 ont été tirés au sort. Les médecins ont exclu 264 patients (5,2 p. 100) ayant des problèmes cognitifs, émotionnels ou médicaux empêchant la participation à l'enquête et 117 patients (2,3 p. 100) qui n'avaient pas une pratique suffisante du français. Au total, 4 726 patients ont été sollicités, 1 767 patients ont refusé de répondre, 2 959 ont participé (62,6 p. 100). Compte tenu de 26 abandons, 2 933 patients ont été inclus dans la base finale.

Pour tenir compte de la fréquence de venue en consultation une pondération a été effectuée par l'inverse du nombre déclaré de consultations de chaque individu dans l'année. Un redressement a été effectué à l'aide du logiciel CALMAR en tenant compte des taux de réponse différents par âge, sexe, nationalité, groupe de transmission et strate de façon à obtenir

une répartition des patients conforme à la répartition des éligibles. Les fréquences sont données sur la base de ces données redressées et pondérées.

La consommation d'alcool a été évaluée par le score DETA (Diminuer Entourage Trop Alcool) qui comprend les questions suivantes :

– avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?

– votre entourage vous a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation ?

– avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?

– avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?

À partir de deux réponses positives, le risque de consommation excessive et/ou d'une éventuelle alcoolo-dépendance passée(s) ou présente(s) est jugé élevé.

Enquête Mortalité 2000 (source Mortalité 2000)

L'enquête « Mortalité 2000 » avait pour objectif la description de la répartition des causes des décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH et la description des caractéristiques des personnes décédées.

Les médecins impliqués dans la prise en charge de l'infection par le VIH ont signalé prospectivement les décès survenus en 2000 dont ils avaient connaissance. La cause initiale de décès était déterminée à partir de questionnaires standardisés de documentation. L'algorithme de détermination de la cause initiale a été adapté aux questions spécifiques posées dans le cadre de l'infection par le VIH pour pouvoir classer les décès selon les catégories : SIDA, cancer non SIDA, non liés aux hépatites, hépatite (C ou B), maladie cardiovasculaire, infection bactérienne, accidents, intoxications et effets secondaires des traitements,.

L'enquête Mortalité 2000 a été réalisée avec le soutien financier de l'Agence nationale de recherche sur le SIDA (ANRS)-Action coordonnée n°5 (AC5) et du SIDAction-Ensemble contre le SIDA, 12^e appel d'offre et le soutien scientifique de l'Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT), de la Fédération nationale des centres de lutte contre le SIDA (FNCLS), de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI), de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), des centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) et des réseaux ville-hôpital (RVH)

Groupe d'étude Mortalité 2000

Coordination scientifique : Geneviève Chêne, Charlotte Lewden, Thierry May, Philippe Morlat, Dominique Salmon, Dominique Costagliola, Éric Jouglà.

Centres participants : la liste est disponible sur le site <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/U593/FR-U593-Accueil.htm>

4

Quand et comment débiter un traitement antirétroviral ?

Le traitement antirétroviral des patients adultes infectés par le VIH est complexe et implique la prise en compte de nombreux facteurs, différents selon les patients.

En 2004, 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 par le VIH. Or les traitements antirétroviraux eux-mêmes exposent à une morbidité propre, notamment à moyen et long termes, même si le rapport bénéfice/risque reste très en faveur des traitements antirétroviraux.

QUAND DÉBITER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

À la question « quand commencer un traitement antirétroviral ? » il n'y a pas de réponse univoque fondée sur les résultats d'un essai thérapeutique contrôlé. Les résultats de plusieurs études de cohortes permettent néanmoins de dire qu'il n'y a pas de bénéfice apparent à commencer un traitement antirétroviral quand le nombre de lymphocytes T CD4 reste supérieur à $350/\text{mm}^3$ et qu'il convient, en revanche, de commencer impérativement le traitement avant que le nombre de lymphocytes CD4 n'ait atteint $200/\text{mm}^3$. Un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100 des lymphocytes totaux est considéré comme une situation à risque d'infection opportuniste et doit être pris en compte au même titre que la valeur absolue des lymphocytes CD4 car ces deux valeurs peuvent être discordantes chez certains patients.

La décision de débiter un premier traitement antirétroviral doit être individualisée et mettre en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidité et mortalité induites par l'infection par le VIH) et les risques encourus (complications à long terme des traitements) car :

– 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 réservoir de cellules infectées latentes à demi-vie longue. Il persiste donc une réplication virale résiduelle dans certains

compartiments cellulaires, y compris chez les patients ayant une suppression profonde et durable de la réplication virale (charge virale plasmatique inférieure à 20 copies d'ARN/ml) [1-4] ;

– 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 ;

– 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.

Initiation du traitement selon le niveau de lymphocytes T CD4

Un traitement antirétroviral puissant bien conduit permet une restauration des fonctions immunitaires même chez des patients présentant une immunodépression profonde à l'initiation du traitement antirétroviral. Ainsi, il a été montré que le pourcentage de patients ayant une charge virale plasmatique indétectable à 32 semaines n'est pas différent selon que le traitement a été introduit à un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350 ou supérieur à 350/mm³ [5]. Cependant, si le taux de survie 36 mois après l'introduction d'un premier traitement antirétroviral n'est pas lié au nombre de lymphocytes T CD4 lorsqu'il est supérieur à 200/mm³ (200-349, 350-499 ou ≥ 500), il est en revanche significativement moins bon lorsque ce taux est inférieur à 200/mm³ [6]. L'étude de la ART Cohort Collaboration, portant sur plus de 12 000 patients, montre également que débuter un traitement antirétroviral lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³ est associé à un risque plus important d'évolution clinique (SIDA, décès) à 3 ans, que lorsque le traitement antirétroviral est débuté plus tôt, là encore sans différence selon que les lymphocytes CD4 sont entre 200 et 349 ou supérieur à 350/mm³ [7].

Signification pronostique de la charge virale plasmatique

La valeur pronostique de la charge virale plasmatique à l'instauration d'un traitement tend à s'effacer devant celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100 000 copies/ml. En revanche, dans la ART Cohort Collaboration, une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml reste un facteur pronostique péjoratif quel que soit le taux de lymphocytes T CD4 [7]. De même, dans la cohorte thérapeutique de Colombie britannique, une charge virale plasmatique préthérapeutique supérieure à 100 000 copies/ml constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic, y compris après ajustement sur les autres facteurs de confusion et le niveau d'adhésion au traitement [8]. Dans la cohorte MACS, chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350/mm³, la probabilité d'évolution vers le SIDA dans les 3 ans est d'autant plus grande que la charge virale plasmatique est élevée, atteignant 64 p. 100 pour une charge virale supérieure à 60 000 copies/ml [9].

L'adhésion au traitement : un élément capital

L'adhésion au traitement constitue un facteur essentiel du succès thérapeutique. Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence que l'adhésion au premier traitement, évaluée soit directement, soit indirectement par la mesure de la charge virale ou des lymphocytes CD4 après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé, supplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [10-12]. L'adhésion au traitement au cours des premiers mois suivant l'instauration du premier traitement antirétroviral conditionne en effet la durabilité du succès thérapeutique [13, 14]. À cet effet, les patients en début de traitement doivent pouvoir bénéficier d'une ou de plusieurs consultations spécialisées « d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance ».

Un nécessaire partenariat pour une bonne compréhension des enjeux thérapeutiques

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

- le caractère chronique mais potentiellement fatal de l'infection par le VIH ;
- les buts du traitement antirétroviral ;
- l'importance du premier traitement antirétroviral, qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;
- la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables ;
- les enjeux de la qualité 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, bien avant la date prévisible de début de traitement, de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire faisant intervenir pharmaciens, infirmières, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants, voire l'entourage.

Prendre en compte le patient dans une démarche globale de santé

- Il convient également de prendre en compte
- l'âge : risque de progression plus rapide si > 50 ans [7] ;
 - les facteurs de risque cardiovasculaire : nécessité d'une prise en charge hygiéno-diététique, de correction des facteurs de risque et/ou de prescription médicamenteuse (hypolipémiant) en tenant compte des interactions avec les ARV qui pourraient être prescrits ;
 - une éventuelle co-infection virale (VHB, VHC) : décision parfois délicate de la séquence d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH (voir Chapitre 11) ;
 - les co-morbidités et co-médications, en insistant plus particulièrement sur le traitement d'une éventuelle dépression ;

– chez les femmes, les perspectives de grossesse : nécessité d'une discussion sur les risques et contraintes de suivi d'une grossesse débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux.

Trois grands types de situations cliniques peuvent être individualisées

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 (Tableau 4-1).

Tableau 4-1 Quand débiter un traitement antirétroviral ?

1.	Lymphocytes T CD4 < 200/mm ³ (ou < 15 p. 100) ou patients symptomatiques Le traitement est nécessaire dans tous les cas
2.	Lymphocytes T CD4 entre 200 et 350/mm ³ C'est dans cette fourchette que le traitement doit être entrepris ; le patient doit être préparé à la mise sous traitement dès que les CD4 sont < 350/mm ³ . Le moment de l'initiation du traitement doit être choisi en fonction de 3 critères : – l'état de préparation du patient – la pente de décroissance des lymphocytes CD4 – la valeur de la charge virale plasmatique
3.	Lymphocytes T CD4 > 350/mm ³ (ou ≥ 20 p. 100) Non recommandé. Cependant, une charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml peut constituer un argument en faveur de la mise en route d'un traitement ARV

Chez les patients pris en charge tardivement

Les patients vus à un stade avancé représentent aujourd'hui près de la moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral, et sont fréquemment migrants et/ou dans une situation sociale difficile ou précaire. Une surveillance étroite des premières semaines de traitement est nécessaire, éventuellement en décidant ou en prolongeant une hospitalisation classique. La réponse au traitement antirétroviral est moins bonne chez ces patients. Le risque relatif de mortalité chez ces patients est très supérieur (RR à 16 pendant les six premiers mois) à celui des personnes prises en charge plus précocement.

Il s'agit des patients ayant des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm³ 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 (fièvre prolongée ou candidose oropharyngée sévère...). Dans ces différentes situations, il est recommandé de mettre rapidement en route un traitement antirétroviral puisque c'est la remontée des lymphocytes T CD4 qui permettra le contrôle durable de la progression clinique de la maladie et qui pourra prévenir la survenue de nouvelles infections opportunistes.

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 et limiter les risques de toxicité additive

des différents traitements lorsqu'ils sont nécessaires (traitements d'infections opportunistes ou chimiothérapie de lymphome...). 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.

En présence d'une *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 pourra alors être débuté. Ce délai permet au médecin d'informer et de préparer le patient au traitement (voir ci-dessus) d'une part, mais également de minimiser les risques d'interaction pharmacocinétique ou surtout toxiques entre les traitements de(s) l'infection(s) opportuniste(s) et les antirétroviraux d'autre part.

En présence d'une *infection opportuniste pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique* (cryptosporidiose, LEMP, encéphalite à VIH) et où seule la restauration immunitaire permettra de contrôler l'infection, le traitement antirétroviral devra être débuté immédiatement (voir Chapitre 16).

En l'absence d'infection opportuniste apparente, il convient de ne pas oublier de débiter les chimioprophylaxies appropriées (voir Chapitre 16).

Dans tous les cas, les cliniciens doivent connaître le risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire, susceptible de survenir après la remontée du nombre des lymphocytes CD4, en particulier après une infection à CMV ou à mycobactéries.

En résumé, la prise en charge de ces patients vus tardivement doit être améliorée et nécessite un effort de l'ensemble des équipes soignantes.

Chez les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 < 350/mm³ (≤ 20 p. 100)

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 en tenant compte de plusieurs éléments comme la pente de décroissance des lymphocytes CD4, le niveau de charge virale plasmatique, les traitements éventuellement associés, la compréhension des enjeux du traitement et l'adhésion prévisible. Lorsque la charge virale est supérieur à 100 000 (5 log₁₀) copies/ml, la pente de décroissance des lymphocytes CD4 est susceptible d'être plus importante, ce qui justifie une surveillance immunovirologique plus attentive et peut constituer un argument en faveur de la mise en route d'un traitement antirétroviral.

Chez les patients asymptomatiques et régulièrement suivis, ayant des lymphocytes T CD4 ≥ 350/mm³ (≥ 20 p. 100)

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. Chez ces patients non traités, la périodicité des contrôles immunologiques et virologiques est de 3 à 6 mois, mais doit être individualisée en fonction de la pente de décroissance des lymphocytes CD4 et du niveau de la charge virale plasmatique.

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

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

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Dans les essais thérapeutiques, la charge virale plasmatique devient indétectable dans les 6 premiers mois chez la quasi-totalité des patients. Les patients dont la charge virale reste détectable au-delà de 3 mois doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Dans l'étude de l'ART Cohort Collaboration, portant sur plus de 9 000 patients, la progression clinique (SIDA, décès) est liée au niveau de lymphocytes CD4 et de charge virale 6 mois après le début du traitement antirétroviral, et non à leurs valeurs initiales à l'introduction du traitement [11]. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments.

Plusieurs associations d'antirétroviraux ont fait la preuve de leur capacité à atteindre l'objectif thérapeutique chez au moins 80 p. 100 des

Tableau 4-II Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral. Le tableau complète le texte dont il ne peut être dissocié

Options à préférer					
2 IN		+	1 INN	ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir	Lamivudine ⁽¹⁾		Éfavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir/r ou Indinavir/r ou Lopinavir/r ou Saquinavir/r
ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}	+ ou Emtricitabine				
Autres choix possibles					
2 IN (<i>voir ci-dessus</i>) + nelfinavir ⁽⁶⁾ Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (<i>voir ci-dessus</i>) Zidovudine + didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (<i>voir ci-dessus</i>) Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir [®]) ⁽⁷⁾					

(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.

(2) Il existe des risques de survenue précoce d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance (*voir* Tableau 4-III).

(3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.

(4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose (*voir* Tableau 4-III).

(5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.

(6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.

(7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme (une fois passée la période de risque d'hypersensibilité à l'abacavir), et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

patients traités. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance liés ou non à des effets indésirables. Plusieurs combinaisons sont possibles (Tableaux 4-II et 4-III). Leurs efficacités respectives, bien que pas toujours comparées entre elles, peuvent être considérées comme peu différentes.

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents ARV (fonction de la classe d'antirétroviraux mais également au sein d'une même classe), à court et à moyen terme (toxicité métabolique et/ou mitochondriale, etc. (voir Chapitre 9) ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;

Tableau 4-III Mentions particulières pour le choix du traitement ARV initial

DCI	Précautions d'emploi
Abacavir	Risque (4 à 8 p. 100) de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, potentiellement grave, surtout en début de traitement Pas de réintroduction après arrêt pour hypersensibilité (risque de décès)
Didanosine	Surveillance amylase ou lipase
Emtricitabine (FTC)	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB (voir Chapitre 11)
Lamivudine	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB (voir Chapitre 11)
Stavudine	Surveillance neuropathie, risque majoré de lipodystrophie
Ténofovir	Surveillance fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) Adaptation de posologie si clairance de la créatinine < 50 ml/min Attention aux interactions pharmacocinétiques (voir Chapitre 8) Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB (voir Chapitre 11)
Zidovudine	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Éfavirenz	Effets indésirables neuropsychiques possibles en début de traitement Possible toxicité cutanée et hépatique (surveillance transaminases) Contre-indiqué chez la femme enceinte et en cas de projet de grossesse
Névirapine	Risque de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ou d'hépatite/insuffisance hépatique sévères au cours des 4 premiers mois de traitement et surtout des 6 premières semaines Nécessité d'une surveillance étroite clinique et des transaminases au cours des 4 premiers mois de traitement Risque de toxicité hépatique majoré chez les femmes et si CD4 > 250/mm ³ chez la femme, et si CD4 > 400/mm ³ chez l'homme Contre-indiqué si transaminases > 5 fois la valeur normale Nécessité absolue d'administration à demi-dose (200 mg × 1/j) pendant les 2 premières semaines, et vérification de l'absence d'intolérance clinique et hépatique avant passage à dose pleine (200 mg × 2/j)

Tableau 4-III (suite)

DCI	Précautions d'emploi
Fosamprénavir/r	Risque de rash (peu fréquent) Troubles digestifs d'intensité modérée En 2 prises/j
Indinavir/r	Risque de coliques néphrétiques Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir Effets rétinoïde-like (xérodermie, ongles incarnés) Il faut informer le patient sur les risques d'interaction médicamenteuse liés à l'utilisation de ritonavir
Lopinavir/r	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Hypertriglycéridémie, parfois importante et précoce (surveillance et prise en charge spécifique)
Nelfinavir	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle Diarrhée fréquente Nécessité absolue de prise au cours d'un repas
Ritonavir	Intérêt de l'utilisation à petite dose (100 mg × 2) pour augmenter la concentration des autres IP Conservation à une température < 25°C pendant 1 mois
Saquinavir/r	Doit être utilisé potentialisé par le ritonavir Le choix doit se porter sur l'Invirase®, plus simple et mieux toléré que le Fortovase®

– risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;

– observance ;

L'association choisie initialement pourra être modifiée en partie ou en totalité en cas d'intolérance, de difficultés d'observance, ou pour anticiper des difficultés d'observance que pourrait rencontrer le patient.

Choix des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN)

Six combinaisons sont possibles au sein de cette classe :

– l'association *zidovudine + lamivudine* est celle pour laquelle on dispose de plus de données et qui a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies ;

– les associations *stavudine + lamivudine* ou *zidovudine + didanosine* n'offrent pas d'avantages, sont plus contraignantes et/ou moins bien tolérées ;

– les associations *ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine)*, *didanosine + (lamivudine ou emtricitabine)* offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne et, pour la lamivudine et l'emtricitabine, un profil de tolérance excellent ;

– l'association *abacavir + lamivudine* constitue une autre possibilité, évaluée dans plusieurs essais, avec une simplicité de prise mais un risque d'hypersensibilité (rare, de l'ordre de 4 à 8 p. 100, mais potentiellement grave) lié à l'abacavir.

L'expérience clinique acquise avec ces dernières combinaisons reste aujourd'hui limitée mais devrait s'enrichir rapidement, avec le développe-

ment des formes combinées fixes (1 cp/j) pour abacavir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine.

Choix des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN)

Plusieurs études ont montré que l'association 2 IN + 1 INN a une efficacité similaire à l'association de 2 IN + 1 IP. Les INN ne sont pas actifs sur les souches de VIH-2 et sur les souches de VIH-1 du groupe O. Compte tenu de la faible barrière génétique des médicaments de cette classe, une mauvaise observance du traitement expose à un risque élevé de sélection rapide de quasi-espèces virales résistantes à l'ensemble des médicaments de cette classe.

L'*éfavirenz* a une efficacité comparable à celle de l'indinavir, y compris chez les patients dont la charge virale est supérieure à 100 000 copies/ml [16]. L'*éfavirenz* est contre-indiqué durant la grossesse. La surveillance des transaminases est nécessaire lors de l'initiation d'un traitement contenant de l'*éfavirenz* [22].

La *névirapine* a une efficacité immunovirologique comparable à celle de l'*éfavirenz* [17-19]. Au cours des 18 premières semaines d'un traitement par la *névirapine*, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse parfois grave, exceptionnellement mortelle [20, 21]. Les anomalies biologiques hépatiques de grade 3 ou 4 sont plus fréquentes lorsque la *névirapine* est administrée en 1 prise par jour [17].

L'association de l'*éfavirenz* à la *névirapine* est contre-indiquée (efficacité non renforcée et toxicité et intolérance plus fréquentes) [17].

L'initiation simultanée de la *névirapine* et de l'abacavir est contre-indiquée [23].

Choix des inhibiteurs de la protéase (IP)

Les IP potentialisés par une faible dose de ritonavir (100 mg × 2/j) ont une efficacité renforcée en raison d'un index thérapeutique élevé, mais parfois au prix d'effets indésirables.

L'association du ritonavir à faible dose (IP/r) augmente de façon importante l'aire sous la courbe (ASC) de l'IP associé en augmentant soit la demi-vie d'élimination (amprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (C_{max}) (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la posologie ou la fréquence des prises, mais rend souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger, par une adaptation de posologie, des effets indésirables en rapport avec un surdosage. Parce qu'ils ont une barrière génétique plus élevée que les INN, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe, si les concentrations plasmatiques sont insuffisantes, notamment du fait d'une observance imparfaite.

En pratique, on peut utiliser (par ordre alphabétique, en l'absence d'étude comparative) :

- le *fosamprénavir* (700 mg × 2) en association au ritonavir ;
- l'*indinavir* (400 mg × 2) en association au ritonavir. La posologie est idéalement adaptée en fonction des dosages d'indinavir. Ce schéma d'administration, en 2 prises par jour avec ritonavir, dispense de la prise à

jeun mais pas des apports hydriques importants, pour limiter le risque de lithiase rénale ;

– le *lopinavir/r* (400/100 mg × 2), les gélules comportant une association fixe de lopinavir et de ritonavir ;

– le *saquinavir* (1 000 mg × 2) en association au ritonavir ;

– le *nelfinavir* est utilisé sans ritonavir. Il constitue une option possible.

Son utilisation nécessite :

a) le strict respect d'une prise biquotidienne (1 250 mg × 2) en association avec une prise alimentaire (≥ 350 kcal). Le non-respect de cette disposition expose à un risque élevé d'échec virologique. Il faut donc renoncer à l'utilisation du nelfinavir chez les patients ne pouvant la suivre ;

b) le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles, du fait d'une importante variabilité interindividuelle, l'objectif étant une concentration résiduelle de la somme nelfinavir + M8 (métabolite actif) $> 1\ 000$ ng/ml.

En juin 2004, l'*atazanavir*, potentialisé ou non par le ritonavir, n'a pas l'AMM en Europe pour le traitement antirétroviral initial. Une étude randomisée comparant atazanavir 400 mg/j en une prise (sans ritonavir additionnel) à l'éfavirenz, en association avec zidovudine et lamivudine (étude de non-infériorité), n'a pas montré de différence entre les deux bras (70 p. 100 versus 64 p. 100 de patients respectivement ayant une charge virale plasmatique inférieure à 400 copies à 48 semaines en intention de traiter) [15]. L'utilisation d'un test à 50 copies donne des résultats significativement moins bons, peut-être liés à une variabilité des concentrations de l'atazanavir.

Association de trois inhibiteurs nucléosidiques

Leurs indications sont limitées, compte tenu d'une puissance antivirale en général plus faible.

Parmi les différentes trithérapies d'IN, une seule est validée : l'association zidovudine/lamivudine/abacavir, disponible sous forme de combinaison fixe (Trizivir®). L'avantage du Trizivir® est sa grande simplicité d'utilisation : 1 cp 2 fois par jour. Son efficacité a été démontrée pour les patients dont la charge virale plasmatique initiale est inférieure à 100 000 copies/ml [30]. Cependant, dans l'essai ACTG A5095, l'efficacité de Trizivir® est apparue inférieure à celle des bras comparateurs combinés (Combivir®/éfavirenz et Trizivir®/éfavirenz) [31]. Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement.

Les *autres associations* de 3 IN ne doivent pas être utilisées car elles sont insuffisamment efficaces, qu'il s'agisse de stavudine/didanosine/lamivudine [24], stavudine/didanosine/abacavir [25] ou surtout des trithérapies avec ténofovir ayant fait l'objet d'une évaluation (ténofovir/lamivudine/abacavir, ténofovir/didanosine/lamivudine) [26-29] (*voir aussi* Chapitre 7) (Tableau 4-IV).

L'association zidovudine/lamivudine/didanosine n'a pas été évaluée dans un essai randomisé.

Stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation

Traitement intermittent

Des essais de traitements intermittents visant à évaluer la possibilité de réduire, sans risque pour les patients, la « quantité » (durée cumulée)

Tableau 4-IV Schémas thérapeutiques et associations d'antirétroviraux à *ne pas* utiliser

	Raison	Exception
Monothérapie	Efficacité insuffisante avec les agents actuellement disponibles Sélection rapide de virus résistants	
Bithérapie d'IN	Efficacité insuffisante avec les agents actuellement disponibles Sélection rapide de virus résistants	Patients en succès immuno-virologique sous un tel traitement en cours depuis plusieurs années
Trithérapies d'IN : – ABC + TDF + 3TC – TDF + ddl + 3TC – d4T + ddl + 3TC – d4T + ddl + ABC	Efficacité insuffisante en première intention chez des patients naïfs Sélection rapide de virus résistants	
Schéma incluant les associations : – d4T + ddl – d4T + ddC – ddl + ddC	Rapport bénéfice/risque défavorable Risque de toxicité grave	
Schéma incluant l'association : – AZT + d4T	Antagonisme	
Schéma incluant l'association : – 3TC + FTC	Pas de bénéfice attendu Molécules ayant le même profil de résistance	
Éfavirenz chez la femme enceinte	Tératogénicité chez l'animal	
Éfavirenz + névirapine	Pas de gain d'efficacité, synergie de toxicité	
Saquinavir hard-gel (Invirase [®]) ou soft-gel (Fortovase [®]) sans ritonavir additionnel	Mauvaise absorption digestive Efficacité insuffisante	
Ritonavir à dose pleine comme seul IP	Mauvaise tolérance	
Hydroxyurée	Rapport bénéfice/risque défavorable	

d'exposition aux ARV sont actuellement en cours. Sans préjuger de leurs résultats, il est d'ores et déjà établi que la décroissance des lymphocytes CD4 après une interruption de traitement ARV est d'autant plus rapide que le niveau des lymphocytes CD4 avant la mise en route du traitement ARV était bas. Si le rapport bénéfice/risque d'un traitement intermittent était favorable, cela pourrait justifier d'initier un traitement ARV à un niveau de lymphocytes CD4 plus élevé qu'à celui actuellement recommandé [32]. Cependant en 2004, cette stratégie de traitement intermittent ne peut être recommandée, en raison notamment du risque, encore mal évalué mais réel, de résistance lors des interruptions.

Induction-maintenance

Plusieurs études récentes suggèrent qu'une quadrithérapie initiale (Trizivir[®]/éfavirenz, ou 2 IN + 1 INN + 1 IP), suivie d'une trithérapie pourrait

Tableau 4-V Antirétroviraux en pharmacie de ville : prix moyen d'un traitement mensuel (TTC)

Nucléosides (IN)	
Epivir®	182 euros
Emtriva®	222 euros
Hivid®	182 euros
Rétrovir®	204 à 240 euros
Videx®	136 à 214 euros
Zérit®	221 euros
Ziagen® ⁽¹⁾	326 euros
Combivir®	412 euros
Trizivir® ⁽¹⁾	752 euros
Nucléotide (IN)	
Viread®	376 euros
Non nucléosides (INN)	
Sustiva®	331 euros
Viramune®	293 euros
Antiprotéases (IP)	
Agenerase®/r	355 euros
Crixivan®/r	177 euros
Invirase®/r	308 à 470 euros
Kaletra®/r	514 euros
Reyataz®/r	542 euros
Viracept®	383 à 425 euros
Norvir® 200 mg/j	64 euros
Inhibiteur d'entrée (IE)	
Fuzeon® ⁽¹⁾	1 686 euros
IL-2	
Macrolin® ⁽¹⁾	1 230 euros par cure (tous les 2 mois)

(1) Médicaments en réserve hospitalière (prix mensuel moyen TTC à l'AP-HP).

apporter un bénéfice sur la réponse virologique ou le maintien de celle-ci [32]. Toutefois, de telles stratégies ne peuvent être recommandées à titre systématique actuellement. Elles pourraient concerner préférentiellement les patients à un stade avancé de la maladie : SIDA ou taux de CD4 < 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique très élevée.

Associations non conventionnelles ne comportant pas d'IN

Des associations de bithérapie avec un IP potentialisé par du ritonavir et 1 INN ont été évaluées dans des essais pilotes [35, 36]. Ces essais mettent en évidence une efficacité immunovirologique satisfaisante. La place de ce type d'association dans l'arsenal thérapeutique sera précisée au vu des résultats des études comparatives avec les trithérapies conventionnelles actuellement en cours.

Points forts

- La décision de débiter un premier traitement antirétroviral nécessite d'être individualisée. Il faut mettre en balance les bénéfices escomptés (restauration immunitaire et réduction des morbidité et mortalité induites par l'infection par le VIH) et les risques encourus (complications à long terme des traitements, en particulier des anomalies métaboliques et des lipodystrophies).
- Dans la plupart des situations, la mise en route d'un traitement antirétroviral s'effectue chez des patients ayant des lymphocytes CD4 < 350/mm³.
- La moitié des patients chez qui se pose l'indication de débiter un traitement antirétroviral est vue à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/mm³).
- L'objectif d'un traitement antirétroviral est d'obtenir à court terme, en quelques semaines, au maximum 3 à 6 mois, une charge virale au-dessous du seuil de détection.
- Les options thérapeutiques à préférer pour débiter un traitement sont une combinaison de deux IN associés soit à un INN soit à un IP potentialisé par une faible dose de ritonavir (*voir* Tableau 4-II).
- L'information et la préparation des patients à la mise sous traitement sont des éléments essentiels pour favoriser l'adhésion aux thérapeutiques ultérieures.
- En présence d'une infection opportuniste nécessitant un traitement spécifique, le traitement antirétroviral sera débuté après 2 à 3 semaines une fois jugées la tolérance et l'efficacité du traitement de cette infection.
- Ces deux dernières années, le nombre de molécules et de combinaisons d'antirétroviraux a beaucoup augmenté. On commence à observer dans la FHDH une plus grande diversité des combinaisons d'antirétroviraux.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *la plus grande prudence sur l'utilisation de combinaisons d'antirétroviraux non validées par des essais thérapeutiques. Une simplification extrême des traitements ne doit pas se faire aux dépens de l'efficacité antirétrovirale ;*
- *une surveillance médicale renforcée, sur plusieurs mois, des patients pris en charge tardivement (stade SIDA ou CD4 < 200/mml) compte tenu de la surmortalité observée dans ce groupe.*

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 JD 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 BS et al. Genetic characterization of rebounding HIV-1 after cessation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest*, 2000, *106* : 839-845.
4. CHUN TW, DAVEY RT, 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. PHILLIPS AN, 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.
6. HOGG RS, YIP B, CHAN KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*, 2001, *286* : 2568-2577.
7. EGGER M, MAY M, CHENE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, *360* : 119-129.
8. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 1421-1425.
9. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 2455-2459.
10. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/l. *Ann Intern Med*, 2003, *139* : 810-816.
11. CHENE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, *362* : 679-686.
12. ANASTOS K, BARRON Y, COHEN MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2004, *140* : 256-264.
13. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 585-594.
14. FAUCHER JF, CHALLIER B, CHIROUZE C et al. [Predictive factors of virological response to primary antiretroviral treatment]. *Presse Méd*, 2004, *33* : 310-335.
15. SQUIRES K, THIRY A, GIORDANO M. Atazanavir (ATV) QD and efavirenz (EFV) QD with fixed-dose ZDV + 3TC : comparison of antiviral efficacy and safety through Wk 24 (AI424-034). 42nd Interscience Conference

- on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, abstract H-1076.
16. STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*, 1999, *341* : 1865-1873.
 17. VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, *363* : 1253-1263.
 18. NUNEZ M, SORIANO V, MARTIN-CARBONERO L et al. SENC (Spanish efavirenz vs nevirapine comparison) trial : a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials*, 2002, *3* : 186-194.
 19. VAN LETH F, ANDREWS S, GRINSZTJEN B et al. Virologic failure in antiretroviral therapy naive patients is only determined by extreme low values of CD4+ cells or high values of HIV-1 RNA concentration, not by choice of treatment with nevirapine or efavirenz. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 550.
 20. 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.
 21. MARTINEZ E, BLANCO JL, ARNAIZ JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, *15* : 1261-1268.
 22. SULKOWSKI MS, THOMAS DL, MEHTA SH et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy : role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, *35* : 182-189.
 23. WIT FW, 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.
 24. VAN LEEUWEN R, KATLAMA C, MURPHY RL et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, *17* : 987-999.
 25. GERSTOFT J, KIRK O, OBEL N et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS*, 2003, *17* : 2045-2052.
 26. JEMSEK J, HUTCHERSON P, HARPER E. Poor virologic response and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine and tenofovir DF. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 51.
 27. FARTHING C, KHANLOU H, YEH V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. 2nd IAS Conference, Paris, 2003, abstract 43.
 28. GALLANT JE, RODRIGUEZ AE, WEINBERG W et al. Early non-response to tenofovir DF + abacavir and lamivudine in a randomized trial compared to efavirenz + ABC and 3TC : ESS30009 unplanned interim analysis. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Chemotherapy, Chicago, 2003, abstract H-1722a.
 29. LANDMAN R, PEYTAVIN G, DESCAMPS D et al. Low genetic barrier to resistance is a possible cause of early virologic failures in once-daily regimen

- of abacavir, lamivudine and tenofovir : the TONUS study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 52. 2004.
30. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine versus indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, *285* : 1155-1163.
 31. GULICK R, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM. ACTG 5095 : a comparative study of 3 protease inhibitor sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, abstract 41.
 32. MAGGIOLO F, RIPAMONTI D, TRABATTONI D et al. Immunologic determinants of failure in individualized structured treatment interruptions. Should the timing of HAART be reconsidered ? 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 238.
 33. ISCHL MA, RIBAUDO HJ, COLLIER AC et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 625-634.
 34. WILLIAMS I, ASBOE D, BABIKER A et al. Virological benefit from an induction/maintenance strategy compared with a standard 3-drug regimen in antiretroviral naive patients : the FORTE trial. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 564.
 35. FERRE V, ALLAVENA C, POIZOT-MARTIN I et al. BIKS study (lopinavir-ritonavir-efavirenz combination) : complete 24-week results. 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, abstract 36.
 36. STEK M, HIRSCHL B, BENETUCCI J et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in EASIER (European And South American Study of Indinavir, Efavirenz, and Ritonavir). 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, abstract 39.

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 par le VIH, la transformant en une infection chronique. Cependant, les équipes soignantes et les patients ne doivent pas oublier que l'infection par le 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 antirétroviraux, effets indésirables fréquents et d'intensité variable, toxicité au long cours, contraintes horaires et alimentaires, entravant la vie quotidienne.

En 2003, environ 80 p. 100 des patients suivis à l'hôpital recevaient un traitement antirétroviral. Plus de 65 p. 100 des patients traités sont en succès immunovirologique avec une charge virale au-dessous du seuil de détection. Le nombre de combinaisons d'antirétroviraux reçues par les patients a beaucoup augmenté au cours des deux dernières années : un tiers des patients reçoivent 2 IN + 1 IP, un tiers reçoivent 2 IN + 1 INN, un tiers reçoivent 3 INN avec probablement une diminution récente de cette dernière catégorie (*voir* Chapitres 4 et 7). Le suivi des patients « en succès », mais présentant souvent des effets indésirables du traitement et une certaine lassitude vis-à-vis de ces traitements correspond donc à la majorité des patients. Le dialogue entre l'équipe soignante et le patient est un élément essentiel pour favoriser l'adhésion au traitement, élément clé du succès thérapeutique.

CONSULTATION PRÉCOCE DE SUIVI

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, mais également la surveillance clinique des effets indésirables, l'accompagnement de l'observance et son optimisation.

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 grave ou être responsable d'une mauvaise observance thérapeutique. Selon le traitement prescrit, on recherchera plus particulièrement :
 - des signes d'hypersensibilité à l'abacavir (Ziagen[®], Trizivir[®]) : fièvre, éruption cutanée, fatigabilité inhabituelle, crampes diffuses, troubles digestifs, signes respiratoires. Cette hypersensibilité à l'abacavir survient chez 4 à 8 p. 100 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) ;
 - 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, antihistaminiques) n'est recommandée. La fréquence des éruptions cutanées est de 18 p. 100 avec la névirapine, avec nécessité d'interruption du traitement dans plus d'un tiers des cas (7 p. 100) et de moins de 10 p. 100 avec l'éfavirenz, avec nécessité d'arrêt dans 20 p. 100 des cas. Le risque de forme sévère (syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell) est plus important avec la névirapine (incidence de 0,3 à 0,6 p. 100) qu'avec l'éfavirenz (0,14 p. 100) ;
 - des troubles neuropsychiques avec l'éfavirenz (Sustiva[®]), très fréquents (> 50 p. 100) 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 ;
 - une cytolyse hépatique précoce sous névirapine (Viramune[®]) : il est recommandé de réaliser un dosage des transaminases avant l'augmentation de la posologie de névirapine de 1 à 2 comprimés par jour (habituellement réalisée au 15^e jour de traitement) ;

– des troubles digestifs (inhibiteur de protéase, IP/r) pouvant amener à modifier précocement le traitement (substitution de l'inhibiteur de protéase), à vérifier les concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP et/ou à prescrire des traitements symptomatiques.

Le premier bilan biologique de surveillance est réalisé à J15-J30. Il 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[®]]), fonction rénale : créatinine, protéinurie, glycosurie en cas de traitement par le ténofovir (Viread[®]). 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.

Cette visite précoce de suivi est impérative en cas de traitement par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine, le patient devant être informé des risques de toxicité précoce qui doivent l'amener au moindre doute à reconsulter ou à contacter immédiatement son médecin. Elle est également essentielle chez les patients SIDA chez qui le traitement antirétroviral a été débuté en hospitalisation, souvent associé au traitement de l'infection opportuniste. Lors de cette visite précoce, on programmera les visites suivantes avec un calendrier provisionnel adapté à la vie professionnelle du patient.

SUIVI ULTÉRIEUR

La fréquence des consultations ultérieures est fonction de l'état clinique du patient (visites plus fréquentes si patient traité tardivement avec T CD4 < 200/mm³) 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.

Efficacité du traitement

- *Suivi clinique* : stabilité du poids chez les patients asymptomatiques, reprise de poids, amélioration ou disparition des signes cutanés et des troubles trophiques, arrêt des récidives de candidose oropharyngée chez les patients symptomatiques.

- *Suivi biologique* : la charge virale plasmatique doit diminuer d'au moins 1 log₁₀ 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 troisième et, au plus tard, le sixième 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.

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 :

- pour certaines souches VIH-1 de sous-types non-B, les valeurs obtenues en RT-PCR peuvent être sous-estimées ;
- pour les infections par VIH-2, il est nécessaire de prescrire des tests spécifiques d'ARN-VIH-2, réalisés uniquement dans quelques laboratoires spécialisés (*voir* Chapitre 15) ;
- il est rappelé que ces tests doivent être utilisés selon les recommandations des fabricants. Les indications des seuils de détection doivent être respectées. 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 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 » correspondent à des mesures d'ARN-VIH transitoirement détectables. 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.

Hétérogénéité des patients en succès immunovirologique

Les médecins doivent bien avoir conscience que les patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml ou < 50 copies/l) ne sont pas tous équivalents. Parmi les éléments contribuant à cette diversité, on peut citer :

- le succès virologique est-il obtenu après une première ligne ou une *xième* ligne de traitement ?
- existe-t-il des virus archivés résistants à certaines molécules ?
- niveau des CD4 le plus bas (nadir) avant la mise sous antirétroviraux ?
- niveau des CD4 actuel (au moment du succès) > 200, > 350, > 500 ?
- durée du succès : depuis quand le patient a-t-il une charge virale plasmatique indétectable ?

On sait également que le niveau de provirus intégré mesuré par la technique de PCR-ADN sur les cellules mononucléées est différent d'un patient à l'autre alors même que la charge virale plasmatique est indétectable. La réponse immune spécifique CD4 anti-VIH est présente uniquement chez 60 p. 100 des patients traités et contrôlés. Ces deux derniers examens ne sont pas réalisés en pratique courante mais uniquement dans le cadre de la recherche clinique. Tous ces éléments doivent être pris en compte avant toute discussion concernant la poursuite du même traitement, un changement partiel ou complet, une éventuelle interruption thérapeutique.

Difficultés d'observance

Elles 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 aidée, si possible, par des consultations d'éducation thérapeutique. En cas d'introduction de thérapeutiques parentérales (interféron, enfuvirtide), une formation et un accompagnement du patient devront être assurés pour intégrer ce nouveau traitement avec ses contraintes et ses effets indésirables.

Effets indésirables

Ils doivent être recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique, en laissant le patient exprimer ses plaintes et ses difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus, en fonction du traitement prescrit (*voir aussi* Chapitre 9).

- *Suivi clinique :*

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

- *Suivi biologique :*

- NFS : recherche d'une anémie et/ou d'une neutropénie sous zidovudine, nécessitant parfois la substitution par un autre antirétroviral ;
- 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 cytolysse hépatique sévère sous IP ou INN. Le bilan hépatique doit être bi-mensuel lors des deux premiers mois d'un traitement par INN, afin de détecter une hépatite cytolitique sévère. Lorsque la cytolysse s'accompagne de signes cliniques (hépatiques ou généraux), l'INN doit être interrompu. La fréquence des cytolyses sévères, identique avec l'éfavirenz et la névirapine, est de 12 p. 100, avec un délai médian de survenue de 1,5 à 2 mois après le début du traitement ;
- 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 9) ;
- amyliasémie, ou mieux lipasémie, pour détecter une pancréatite sous didanosine (Videx[®]) ;

– créatininémie (et clairance calculée de la créatinine), protéinurie et glycosurie doivent être réalisées avant le début du traitement puis recon-
trôlées à chaque bilan biologique en cas de traitement par ténofovir
(Viread®) pour détecter une toxicité tubulaire rénale ;

– 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
Chapitre 9). 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 (ce qui n'est pas recommandé en
2004) : risque d'acidose lactique avec parfois stéatose hépatique ou toxicité
neuromusculaire avec faiblesse musculaire importante et neuropathie
périphérique.

• Les *dosages plasmatiques d'antirétroviraux* doivent être réalisés pré-
cocement dans un certain nombre de situations définies (voir Chapitre 8) :
effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues.

AUTRES POINTS ESSENTIELS DANS LE SUIVI

Discuter avec le patient des mesures hygiéno-diététiques

Quelle que soit la situation clinique, il faut lutter avec vigueur contre le
tabagisme (50 p. 100 des patients suivis sont fumeurs actifs). Les substi-
tuts nicotiques (patch et/ou gomme) doivent être largement prescrits au
mieux au cours d'un suivi en consultation spécialisée de sevrage tabagi-
que. En effet le sur-risque vasculaire représenté par le tabac est au moins
3 fois plus important que celui lié aux troubles lipidiques.

Un score de risque cardiovasculaire sera réalisé en identifiant les facteurs
de risque cardiovasculaires connus : tabagisme, hypertension artérielle, obé-
sité, diabète, dyslipidémie, antécédents familiaux précoces de coronaropa-
thie. Ce dépistage doit conduire à une prévention active, médicamenteuse
ou hygiéno-diététique, dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée.

L'activité physique doit être encouragée, le poids surveillé, la consom-
mation de boissons alcoolisées limitées ainsi que l'apport glucido-lipidique,
surtout s'il existe une hypertriglycémie. Des études récentes montrent
que l'exercice physique régulier chez les patients infectés par le VIH amé-
liore les paramètres métaboliques (glycémie et anomalies lipidiques) et
réduit les signes de lipodystrophie. En cas d'obésité, il est nécessaire
d'entreprendre un régime hypocalorique après un entretien diététique
approfondi. Le régime alimentaire (modifications des habitudes alimen-
taires, régime hypocalorique) et l'activité physique (au moins 3 heures par
semaine) permettent également de réduire l'hypertriglycémie (voir
aussi Chapitre 9).

Évaluer la compréhension de l'observance du patient au traitement

*Cette étape est un élément fondamental dans la prise en charge théra-
peutique d'une personne porteuse du VIH.*

La complexité de certains schémas thérapeutiques, la difficulté pour certains patients de se projeter dans une thérapie de longue durée, l'existence d'une intolérance parfois non rapportée au médecin constituent des raisons de médiocre observance au traitement antirétroviral.

L'équipe soignante doit prendre le temps d'aborder avec le patient les questions relatives à sa compréhension du traitement et de son bien-fondé, sa motivation, son observance, et d'appréhender et de prendre en compte les difficultés exprimées, d'expliquer les bénéfices attendus et leurs inconvénients avant que ne s'installe une réplication virale détectable conduisant à la résistance.

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.

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.

L'organisation d'une consultation d'observance ou d'éducation thérapeutique, en hôpital de jour par exemple, joue un rôle important pour améliorer l'observance.

Une consultation annuelle avec un médecin référent

Ceci est particulièrement vrai au sein des grosses équipes médicales des CHU. Le patient peut être vu en consultation et/ou en hôpital de jour de façon régulière par des médecins plus jeunes et différents et ou par son médecin traitant. Il est essentiel qu'une fois par an il soit vu par un médecin senior référent pour faire le point de façon plus globale que le strict suivi immunovirologique. Différents sujets pourront ainsi être abordés : bilan des effets indésirables, vie sexuelle, désir d'enfant chez la femme ou questions du couple vis-à-vis de l'assistance médicale à la procréation (*voir* Chapitre 14). C'est également lors de cette consultation que pourra être abordé le problème difficile de la prévention (*voir* Annexe).

C'est également lors de cette consultation qu'un bilan social et du statut professionnel des patients sera réalisé (car il peut changer dans le temps) en n'hésitant pas à voir le patient avec l'assistante sociale du service.

Des aspects plus techniques devront également être discutés avec attention :

- statut vis-à-vis des virus des hépatites et discussion d'une ponction-biopsie hépatique et/ou d'un Fibrotest® avant une éventuelle indication thérapeutique ;
- analyse critique du traitement en cours et éventuelle simplification du traitement antirétroviral en tenant compte des nouvelles combinaisons disponibles.

Désir d'enfant

- *Femme débutant un traitement antirétroviral et souhaitant un enfant* : l'éventualité d'une grossesse à venir doit être prise en compte lors de la prescription du traitement antirétroviral, initial, chez toute femme en âge de procréer, de manière à adapter au mieux ce traitement. Le sujet d'une grossesse future doit donc être abordé en consultation. L'éfavirenz doit être évité.
- *Femme traitée désirant débiter une grossesse* : c'est une situation de plus en plus fréquente :
 - *si le traitement ARV est efficace*, le traitement doit être poursuivi en évitant l'association d4T + ddI, et en changeant éventuellement l'INN par une IP lorsque cela est possible. En effet, il n'est pas justifié d'interrompre le traitement antirétroviral, car on ne peut pas présumer de la date réelle d'une possible grossesse ;
 - *si le traitement ARV est inefficace* : il s'agit d'un échec thérapeutique, dont la prise en charge suit les recommandations définies pour l'adulte en dehors de la grossesse. Le changement de traitement sera effectué avant la conception, afin d'en évaluer la tolérance et l'efficacité. La femme doit être informée que cette situation d'échec de traitement n'est pas la plus « confortable » pour mener à bien un projet de grossesse.

Suivi gynécologique

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. Il peut être réalisé en ville ou à l'hôpital. Une attention particulière doit être portée aux femmes d'origine africaine qui sont probablement moins bien suivies.

Surveillance des patients homosexuels

Il a été observé une augmentation de l'incidence des cas de cancer du canal anal chez les hommes infectés par le VIH ayant des rapports anaux. De plus, une étude récente montre une augmentation de l'incidence des cancers de l'anus malgré l'utilisation des trithérapies.

Ces données apportent des arguments forts pour proposer un dépistage aux hommes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs.

En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée. Elle est en pratique rarement possible. Chez ces patients, une surveillance régulière par anoscopie est probablement moins difficile à mettre en place. Peu d'équipes ont mis en place cette surveillance qui doit être plus souvent proposée.

MODIFICATIONS DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS EN SUCCÈS IMMUNOVIROLOGIQUE

La combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement va être de plus en plus souvent modifiée. Cette modification peut se discuter en cas d'effets secondaires importants des antirétroviraux ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes (risquant de déstabiliser le patient), ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

Gestion et prévention des principaux effets indésirables

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 essentielle, 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. En particulier, les patients doivent être informés du risque de modification du schéma corporel sous traitement. En effet, cette modification est la première cause d'interruption volontaire de traitement après la première année.

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 :

- changement d'IN en cas d'anémie sous zidovudine, de neuropathie périphérique liée à la stavudine, ou de toxicité pancréatique sous didanosine ou de tubulopathie sous ténofovir ;
- 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 p. 100 ;
- remplacement de l'éfavirenz par la névirapine en cas de troubles neuropsychiques persistants ;
- relais de l'indinavir par un autre IP/r en cas de toxicité rénale ou cutanée ;
- remplacement d'un IP/r par un autre en cas de troubles digestifs mal tolérés.

Parmi les nouveaux IP, l'atazanavir/r, ne semble pas exposer au même risque d'anomalies lipidiques (hypertriglycémie) que celles observées avec d'autres IP (voir Chapitre 4).

Une hyperlactatémie symptomatique nécessite l'arrêt des IN (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. La reprise d'un traitement antirétroviral dans ce contexte n'est pas toujours facile. Le ténofovir et le FTC peuvent être utilisés avec prudence dans ces circonstances, car ils ont une toxicité mitochondriale plus limitée in vitro. Cette attitude est possible mais non validée. Deux autres solutions sont possibles : a) reprendre un traitement associant IP/r + INN (le plus souvent Kaletra® + éfavirenz) avec une efficacité antivirale qui est satisfaisante (étude BIKS, données préliminaires de l'essai ANRS « NONUKE ») ; b) associer 2 IP/r : la combinaison la plus étudiée à ce jour est le lopinavir/ritonavir associé au saquinavir, qui paraît être une combinaison efficace chez les patients naïfs. Les deux stratégies (1 INN + IP ou 2 IP) n'ont pas été validées dans un essai contrôlé de simplification.

Certains effets indésirables ne nécessitent pas obligatoirement l'arrêt du produit présumé responsable. Par exemple, on peut proposer :

- 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 lipo-atrophie, une lipo-hypertrophie, un diabète ou une dyslipidémie (voir Chapitre 9).

Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer le produit responsable de l'effet toxique, si l'on souhaite interrompre le traitement en raison de la gravité de cet effet toxique, il est recommandé d'interrompre l'ensemble du traitement. 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. 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.

Simplification thérapeutique

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 immunovirologique 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 ;

Tableau 5-I Médicaments antirétroviraux administrés en une prise par jour

Classe	Statut	Médicaments, posologies et (nombre de comprimé) quotidiens
IN	AMM	Didanosine 250 si < 60 kg ou 400 mg si > 60 kg (1 cp) (AMM européenne mais commercialisation retardée) Emtricitabine 200 mg (1 cp) Lamivudine 300 mg (1 cp) Stavudine XR 100 mg (1 cp) Ténofovir 300 mg (1 cp)
	En cours de développement	Abacavir 600 mg Combinaisons à dose fixe : – ténofovir + emtricitabine (1 cp) – lamivudine + abacavir (1 cp)
INN	AMM	Éfavirenz 600 mg (1 cp)
IP	AMM	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg (2 + 1 cp)
	En cours de développement	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg Saquinavir/ritonavir 1 600/200 mg Fosamprenavir/ritonavir 1 400/200 mg (2 + 2 cp)

– 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.

Du fait de leur longue demi-vie et, pour certains d'entre eux, de modifications de la formulation galénique, certains antirétroviraux peuvent être administrés en 1 prise par jour (Tableau 5-I). La simplification des traitements par l'administration d'une prise quotidienne permet, chez certains patients, d'améliorer l'observance, mais des limites subsistent que le clinicien doit connaître :

– le nombre de comprimés ou gélules à ingérer reste souvent élevé, en particulier dans les associations avec IP ;

– l'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise journalière par rapport à ceux en 2 prises/j ;

– l'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour, reste à évaluer ;

– certains médicaments ont une demi-vie trop courte pour être donnés en une prise quotidienne.

Il n'est pas recommandé :

- de simplifier le schéma thérapeutique par un schéma autre que l'un de ceux recommandés en traitement de première ligne (voir Chapitre 4, Tableau 4-II) en tenant compte bien sûr du passé thérapeutique du patient ;

- 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 expose à un risque d'échappement virologique après la substitution thérapeutique ;

- de changer le traitement avec une association de 3 IN. Les réserves données pour le traitement initial sont ici les mêmes. Par contre, chez les patients recevant du Trizivir® depuis plus d'un an et ayant une charge virale indétectable, il est légitime de poursuivre ce traitement efficace. En effet, la majorité des échecs virologiques observés avec le Trizivir® en traitement de première intention est observée durant la première année de traitement.

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 d'un mois, en remplaçant l'IP par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine. Dans ces conditions, on observe :

- le maintien du succès immunovirologique, avec un recul de plus de 2 ans ;

- et parfois une 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) avec, au début, un suivi identique au suivi du traitement initial.

Prévention des complications

Un autre objectif de la modification thérapeutique est de prévenir ou de 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.

En cas de lipo-atrophie, 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 9).

INTERRUPTION THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS EN SUCCÈS IMMUNOVIROLOGIQUE

Traitement intermittent

Des essais de traitements intermittents visant à évaluer la possibilité de réduire, sans risque pour les patients, la « quantité » (durée cumulée) d'exposition aux ARV sont actuellement en cours. Sans préjuger de leurs résultats, il est d'ores et déjà établi que la décroissance des lymphocytes CD4 après une interruption de traitement ARV est d'autant plus rapide que le niveau des lymphocytes CD4 avant la mise en route du traitement ARV était bas. Si le rapport bénéfice/risque d'un traitement intermittent était favorable, cela pourrait justifier d'initier un traitement ARV à un niveau de lymphocytes CD4 plus élevé que celui actuellement recommandé. Cependant en 2004, cette stratégie de traitement intermittent ne peut être recommandée, en raison notamment du risque, encore mal évalué, mais réel, de résistance lors des interruptions (voir Chapitre 7).

Interruption thérapeutique

En 2004, l'interruption thérapeutique n'est pas recommandée chez les patients en succès immunovirologique.

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 immunovirologiques 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 discute éventuellement chez les patients qui ont une excellente réponse virologique (charge virale indétectable) et immunologique (lymphocytes T CD4 > 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 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.

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 pris avant l'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 BITHÉRAPIE

Les patients sous bithérapie (en général 2 IN) représentent environ 6 p. 100 des patients (versus 12 p. 100 en 1999). 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 immunovirologique, 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 5 000 copies/ml, il est possible de poursuivre cette bithérapie.

- Chez les autres patients, il est recommandé de changer le traitement antirétroviral.

Points forts

- Le bilan précis, clinique, immunovirologique, métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire est essentiel pour disposer d'éléments de référence avant de débiter un traitement antirétroviral.
- Une consultation précoce de suivi (au maximum 1 mois après l'initiation du traitement) est nécessaire pour faire une première évaluation de la tolérance et renforcer l'adhésion au traitement. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant débuté un traitement à un stade avancé (SIDA ou CD4 < 200/mm³).
- Quand le traitement initial comprend 2 IN + 1 IP ou 2 IN + 1 INN, si celui-ci est bien toléré et virologiquement efficace, il doit être maintenu pendant au moins un an avant d'envisager un changement. Il est alors possible de modifier le traitement dans une logique de simplification et/ou de limitation des effets secondaires à moyen terme.
- En présence d'une lipo-hypertrophie et/ou d'anomalies lipidiques importantes, l'IP/r peut être remplacé par un autre IP ou par un INN.
- Les stratégies sans IN avec de nouvelles combinaisons plus puissantes chez les patients bien contrôlés sur le plan immunovirologique sont en cours d'évaluation (IP + INN ou 2 IP).
- Il n'est pas recommandé d'interrompre un traitement antirétroviral en cas de succès immunovirologique. Une interruption peut néanmoins se discuter lorsque les lymphocytes CD4 sont stables à plus de 500/mm³ et n'ont pas été inférieurs à 350/mm³, notamment dans les situations où le traitement antirétroviral devient trop contraignant ou est associé à des effets indésirables gênants. L'inclusion de ces patients dans les essais cliniques en cours est souhaitable.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *un suivi clinique et biologique (CD4, charge virale plasmatique, bilan de tolérance et métabolique) régulier tous les 3 à 4 mois chez les patients en succès immunovirologique sous traitement antirétroviral ;*
- *de ne pas modifier le traitement antirétroviral des patients en succès immunovirologique, sans raison dûment validée et après avoir pris en compte tout le passé thérapeutique du patient.*

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. BUCHER HC, KOFLEA A, NUESCH R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, *17* : 2451-2459.
3. CARR A, COOPER DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, *356* : 1423-1430.
4. CARR A, HUDSON J, CHUAH J et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy : a randomized, controlled, open-label, multi-centre study. *AIDS*, 2001, *15* : 1811-1822.
5. CARR A, SMITH D, WORKMAN C et al. Switching stavudine or zidovudine to abacavir for HIV lipoatrophy : a randomised, controlled, open-label, multi-centre, 24-week study. 9th CROI, Seattle, 2002, abstract 32.
6. CARR A, WORKMAN C, ROGERS G et al. Rosiglitazone for the treatment of HIV lipoatrophy : a double-blind, placebo-controlled 48 week trial. 11th CROI, 2004, San Francisco, abstract 79.
7. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 585-594.
8. CLOTET B, RAFFI F, COOPER D et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide : consensus recommendations. *AIDS*, 2004, *18* : 1137-1146.
9. DEJESUS E, GRINSZTEJN B, COCO J et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens : 48-week results from BMS A 1424-045. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 547.
10. GATHE J, KOHLBRENNER VM, PIERONE G et al. Tipranavir/Ritonavir demonstrates potent efficacy in multiple protease inhibitor experienced patients : BI 1182.52. 10th CROI, Boston, 2003, abstract 179.
11. HARRIS M, ZALUNARDO N, BONNER S et al. Use of estimated glomerular filtration rate to predict renal toxicity in patients receiving tenofovir DF. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 750.
12. HELLINGER J, COHEN C, MORRIS A et al. A pilot study of saquinavir-SGC (SQV) and lopinavir/ritonavir (LPV/R) twice daily in protease inhibitor (PI) naive HIV+ individuals : protease inhibitor concentrations and week 24 results. 2nd IAS conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, 2003.
13. 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 lipoatrophy : 48-week data. 9th CROI, Seattle, 2002, abstract 700.
14. KATLAMA C, FENSKE S, GAZZARD B et al. TRIZAL study : switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet) : 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med*, 2003, *4* : 79-86.

15. KNOBEL H, VALLECILLO G, GUELAR A et al. Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clin Trials*, 2004, 5 : 65-73.
16. LONERGAN JT, HAVLIR D, BARBER E et al. Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-infected adults on NRTIs. 9th CROI, Seattle, 2002, abstract 35.
17. MAGGGIOLO F, RIPAMONTI D, GREGIS G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells : a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, 18 : 439-446.
18. MAGGGIOLO F, RIPAMONTI D, RAVASIO L et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 41-49.
19. 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). 9th CROI, Seattle, 2002, abstract LB14.
20. MARTINEZ E, ARNAIZ JA, PODZAMCKER D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003, 349 : 1036-1046.
21. MARTINEZ E, BLANCO JL, ARNAIZ JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15 : 1261-1268.
22. MARTINEZ E, GARCIA-VIEJO MA, BLANCO JL 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.
23. 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.
24. MOLINA JM, FERCHAL F, JOURNOT V et al. Emtricitabine, didanosine and efavirenz once-daily (OD) versus continued PI-based HAART (C) in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA : 48-week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 99). 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, abstract 37.
25. 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.
26. NOOR M, GRASELA D, PARKER R et al. The effect of atazanavir vs lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal rate in healthy subjects. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 702.
27. L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA. Mesure, déterminants, évolution. ANRS, coll. « Sciences sociales et SIDA », 2001.
28. PARISH MA, GALLANT JE, MOORE R. Changes in renal function in patients treated with Tenofovir DF vs Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. 11th CROI, 2004, San Francisco, abstract 751.
29. PEYRIÈRE H, REYNES J, ROUANET I et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy : report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35 : 269-273.

30. 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. 9th CROI, 2002, Seattle, abstract 541.
31. 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.
32. REY D, SCHMITT MP, 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.
33. 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.
34. SAVÈS 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.
35. SULKOWSKI MS, THOMAS DL, CHAISSON RE 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.
36. TARWATER PM, PARISH M, GALLANT JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2003, 37 : 1541-1548.
37. TEBAS P, HENRY K, MONDY K et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus-infected patients : implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis, 2002, 186 : 1198.
38. VAN DER VALK M, KASTELEIN JJP, MURPHY RL et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS, 2001, 15 : 2407-2414.

ANNEXE : L'ÉDUCATION POUR LA SANTÉ, LE SUIVI ET LA « PRÉVENTION » POUR LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH SONT DES ENJEUX MAJEURS

Pourquoi ?

Parce que l'infection par le VIH est principalement en 2004 une infection qui se transmet par voie sexuelle en France et parce que les soins et le suivi thérapeutique se sont complexifiés. L'éducation pour la santé, le suivi et la prévention pour les personnes infectées sont des enjeux majeurs.

L'éducation du patient est un processus intégré à la démarche de soins, comprenant un ensemble d'activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, les comportements de santé et ceux liés à la maladie, et destinées à aider le patient (et sa famille) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé, et à favoriser un retour aux activités normales.

L'éducation thérapeutique vise à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants⁽¹⁾.

La prévention, qui doit prendre en compte les besoins du patient, porte sur les comportements sexuels et les risques de transmission liés au VIH et aux infections sexuellement transmissibles (IST). En plus d'une information personnalisée, et du développement de ses capacités à négocier les comportements préventifs, des dépistages des IST peuvent être proposés. En dehors des attentes par rapport au désir d'enfant, les plaintes liées à la sexualité portent le plus souvent sur les troubles de la fonction érotique, ceux-ci sont fréquemment à l'origine des comportements sexuels à risque pour les personnes infectées par le VIH.

Où ?

La mise en place d'actions d'éducation pour la santé au sein des établissements de santé est un des critères d'accréditation des services recevant des patients atteints par le VIH/SIDA. Les missions d'éducation pour la santé peuvent aussi être réalisées en dehors de l'hôpital, notamment dans les lieux de vie habituels (travail ou loisirs) des patients.

La réussite de l'organisation de cette mission hospitalière nécessite la mise en œuvre de plusieurs facteurs :

- l'implication de tous les membres de l'équipe et celle des patients dans le cadre d'un réseau interdisciplinaire ;
- une identification des différentes offres en éducation pour la santé par les patients, les professionnels et les partenaires concernés ;
- l'inscription de l'action et ses modalités de mise en œuvre dans les projets de service et le projet d'établissement ;

(1) Actualité de la réflexion sur l'éducation thérapeutique : rapport du groupe de travail de la DGS (<http://www.sante.gouv.fr/html/pointsur/eduthera/notinte.htm#1a>).

- l’inscription dans la formation continue des médecins et des paramédicaux d’une approche de l’éducation pour la santé générale ou spécialisée ;
- la mise en place d’un dossier partagé entre les différents professionnels prenant en charge un même patient.

Quand ?

Au cours de la prise en charge d’une personne séropositive, chaque patient et chaque soignant doivent pouvoir aborder des thèmes liés à la santé, au bien-être, à la prévention liée à la sexualité et à l’observance thérapeutique. Diverses situations repérées par le soignant peuvent être l’occasion d’aborder ces thèmes ; des outils tels qu’un autoquestionnaire permettent d’identifier les besoins du patient. L’approche préventive doit permettre de proposer des dépistages tels que les infections sexuellement transmissibles (syphilis, gonococcie, maladie de Nicolas-Favre...).

Comment ?

Les méthodologies d’intervention font appel aux compétences psychopédagogiques des soignants et peuvent s’appuyer sur plusieurs composantes concernant des plans différents : le plan émotionnel, cognitif, comportemental et le plan social.

Parmi les techniques utilisées, les techniques d’écoute et d’accompagnement dites de « counseling » peuvent s’appliquer dans la relation interindividuelle et en groupes de parole. Les interventions peuvent faire appel et être relayées par des professionnels spécialisés (psychologues, psychiatres, sexologues...) en fonction des problèmes spécifiques identifiés.

Dans quel but ?

L’éducation pour la santé des personnes infectées par le VIH a pour objectif :

- de contribuer à la conduite de son traitement et au maintien de sa santé ;
- d’exprimer ses besoins spécifiques ;
- de comprendre son corps, sa maladie, les principes du traitement ;
- de pouvoir faire des choix en ce qui concerne sa santé ;
- d’exprimer ses difficultés, notamment concernant les co-facteurs de risques de transmission VIH et IST (IST, alcool, tabac, addictions, hygiène de vie) ;
- d’analyser des situations à risque pour son état de santé, pouvoir en exprimer les facteurs (physiques, affectifs, psychiques, environnementaux) ;
- de chercher à renforcer ses compétences psychosociales, à améliorer son estime de soi et son bien-être ;
- d’améliorer son recours aux systèmes de soins, savoir évaluer des degrés de gravité ou d’urgence, savoir faire valoir ses droits (savoir où et quand consulter, qui appeler, participer à vie associative).

6

Échecs thérapeutiques

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec clinique qui associe habituellement un échec virologique et une détérioration immunitaire.

DÉFINITIONS

Échec virologique

Il constitue la situation la plus fréquente. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique au-dessus du seuil de détection comme dans les essais cliniques. En pratique, on classe l'échec virologique en fonction du niveau de charge virale.

- *Échec virologique minime* : CV < à 5 000 copies/ml. Une charge virale qui redevient positive alors qu'elle était sous le seuil de détection doit être vérifiée. Ceci est différent des « blips » qui sont des fluctuations non délétères de la charge virale [1] et sont définies par une valeur de la charge virale détectable suivie d'un retour à l'indétectabilité sans aucune intervention thérapeutique.

- *Échec virologique modéré* : CV comprise entre 5 000 et 30 000 copies/ml. La réplication virale devient plus importante

- *Échec virologique majeur* : CV > à 30 000 copies/ml. La réplication virale est très importante.

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition sub-optimale de la réplication virale pouvant être liée :

- à une concentration plasmatique ou intracellulaire insuffisante de(s) molécule(s) antirétrovirale(s) le plus souvent par défaut d'observance, parfois en raison de posologies inadaptées ou d'interactions médicamenteuses, etc. ; c'est la situation la plus fréquente aux phases initiales du traitement ;
- à l'existence de mutations de résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales ; c'est la situation habituelle après plusieurs lignes de traitement.

En fait, les mécanismes qui conduisent à l'échec virologique sont d'origine multifactorielle et le plus souvent évolutifs dans le temps. Au début

d'un traitement, c'est le plus souvent un défaut d'observance qui conduit à la persistance d'une réplication virale, puis s'installent progressivement des mutations de résistance qui vont ultérieurement réduire l'efficacité antivirale des molécules.

Toutes les classes d'antirétroviraux ne sont pas comparables en termes d'induction de résistance. Lors de la réplication, la résistance survient très rapidement avec des molécules comme le 3TC dans la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) ou avec les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN) (éfavirenz, névirapine) [2]

Échec immunologique

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Celui-ci s'observe plus volontiers chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4 étaient initialement bas. Cet échec immunologique peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indétectable) ou d'un échec virologique [3]. C'est dans cette situation où les lymphocytes CD4 restent inférieurs à $200/\text{mm}^3$, que l'interleukine 2 peut apporter un bénéfice immunologique. Cette situation est discutée dans le chapitre 10 (« Immunothérapie »).

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, cet échec clinique s'accompagne d'un échec immunovirologique (lymphocytes CD4 effondrés et charge virale élevée). Cependant, un lymphome ou une maladie de Hodgkin, une maladie de Kaposi peuvent survenir chez un patient bien contrôlé au plan virologique et dont le niveau immunitaire est satisfaisant ($\text{CD4} > 300/\text{mm}^3$).

QUELQUES DONNÉES CHIFFRÉES

La base française de données hospitalières sur l'infection à VIH (DMI2) portant sur 40 348 patients suivis en 2002 donne les informations suivantes :

Parmi les 33 200 patients sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois :

- si l'on considère la *charge virale* :
 - 65 p. 100 des patients sous traitement depuis au moins 6 mois ont une charge virale indétectable (< 500 copies/ml)
 - 35 p. 100 ont une charge virale > 500 copies/ml, dont : a) 13 p. 100 ont une charge virale faible (500-5 000 copies/ml) ; b) 10 p. 100 une charge virale modérée (5 000-30 000 copies/ml) ; c) 12 p. 100 une charge virale élevée ($> 30 000$ copies/ml) ;

- si l'on considère le *niveau de CD4*: 14 p. 100 des patients ont un nombre de lymphocyte CD4 < 200/mm³ dont :
 - 6 p. 100 ont une charge virale < 500 copies/ml ;
 - 1 p. 100 ont une charge virale entre 500-5 000 copies/ml ;
 - 2 p. 100 ont une charge virale entre 5 000-30 000 copies/ml ;
 - 5 p. 100 ont une charge virale > 30 000 copies/ml et moins de 200 CD4/mm³.

D'après ces données, 5 p. 100 des patients traités sont en situation d'échec thérapeutique sévère défini par une charge virale > 30 000 copies/ml et des CD4 < 200/mm³.

La base française de données hospitalières apporte également des informations importantes en termes de bénéfice clinique apporté par l'introduction des molécules chez les patients en échec thérapeutique (1 092 patients ; médiane CD4 : 181/mm³, médiane charge virale :

Tableau 6-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 p. 100 (5 684)	100 p. 100 (5 225)	100 p. 100 (3 968)	100 p. 100 (2 244)	100 p. 100 (1 905)	100 p. 100 (1 740)	100 p. 100 (1 625)	100 p. 100 (616)

ARV : traitement antirétroviral. (1) Premier semestre 2001 seulement.

78 000 copies/ml). Ainsi, le taux de progression de la maladie VIH vers le SIDA ou le décès décroît régulièrement au fil du temps (20,1/100 patients-année en 1998 ; 15,1/100 patients-année en 1999 ; 11,1/100 patients-année en 2000 et 8,6/100 patients-année en 2001). L'analyse multivariée montre que cette évolution favorable au cours du temps, en dépit d'une situation d'échec clinique, est liée à l'introduction de nouvelles molécules actives sur des virus résistants (abacavir, amprénavir, lopinavir, ténofovir...) [4].

ANALYSE DE LA SITUATION D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

La démarche analytique est déterminante pour le choix de la thérapeutique ultérieure. Plusieurs éléments et étapes doivent être pris en compte afin d'analyser au mieux une situation d'échec.

Caractériser l'échec

Déterminer le type d'échec virologique

On distingue plusieurs situations :

- l'*absence de réponse*, définie par une diminution de la charge virale inférieure à $1 \log_{10}$ copies/ml après un mois de traitement ;
- la *réduction sub-optimale de la charge virale*, définie par une charge virale significativement abaissée par rapport à la valeur initiale mais qui n'atteint pas l'indéteçtabilité après 3 mois de traitement ;
- l'*échappement virologique* ou *rebond virologique*, défini par la réapparition d'une charge virale déteçtable après une période d'indéteçtabilité.

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.

Apprécier le moment de l'échec virologique

Le moment de l'échec virologique dans l'histoire thérapeutique d'un patient est un élément fondamental à préciser. L'échec peut survenir après un premier traitement, après un traitement de seconde ou de troisième intention ou après de multiples séquences thérapeutiques (multi-échec). Plus ces séquences auront été nombreuses, plus grand sera le risque de voir le virus accumuler des mutations de résistance.

Déterminer l'intensité et la durée de l'échec virologique

L'*intensité* de l'échec virologique est minime (1 000-5 000 copies/ml), modérée (5 000-30 000 copies/ml) ou majeure (> 30 000 copies/ml).

La *durée* de l'échec virologique. Plus longue est la répliation virale sous traitement antirétroviral, plus grand sera le risque d'accumulation des mutations de résistance.

À accumulation de résistance comparable, le contrôle de la répliation virale nécessitera un traitement d'autant plus puissant que la charge virale plasmatique sera élevée.

Rappel 1

- *Chez les patients débutant un premier traitement antirétroviral, l'échec virologique n'est pratiquement jamais lié à une résistance primaire du virus. La persistance d'une charge virale détectable au-dessus de 400 copies/ml au-delà de 3 mois ou le rebond de celle-ci après une période d'indétectabilité résulte, le plus souvent, d'une concentration inefficace des ARV ou d'une puissance insuffisante du traitement.*
- *Chez les patients pour lesquels la succession de traitements n'a pas été efficace ou seulement très partiellement, les mutations de résistance du virus aux molécules antirétrovirales jouent un rôle prépondérant dans l'échec thérapeutique. La probabilité de sélection de virus résistants sous traitement dépend du niveau de la réplication virale, de sa durée d'évolution et du type de molécules antirétrovirales utilisées.*

Reconstituer l'histoire clinique et thérapeutique est une étape essentielle

Il s'agit de préciser pour chaque molécule ou chaque association reçues :

- leur durée d'administration ;
- leur efficacité immunovirologique ;
- leur tolérance clinique et biologique. Il importe de reconstituer l'histoire des intolérances, parfois même plusieurs années auparavant, voire dans d'autres établissements afin de ne pas réintroduire une molécule ayant été particulièrement mal tolérée. Cependant, il importe de prendre en compte les changements galéniques ou de présentation pouvant avoir pallié l'intolérance présentée antérieurement ;
- les résultats des tests génotypiques de résistance, en vérifiant qu'ils n'ont pas été faits lors d'interruption thérapeutique ;
- les résultats des dosages plasmatiques d'antirétroviraux réalisés antérieurement.

Évaluer la compréhension et l'observance du patient au traitement

Cette étape est un élément fondamental dans la prise en charge thérapeutique d'une personne porteuse du VIH.

En effet, la complexité de certains schémas thérapeutiques, la difficulté pour certains patients de se projeter dans une thérapeutique de longue durée, l'existence d'une intolérance parfois non rapportée au médecin constituent des raisons de médiocre observance au traitement antirétroviral.

L'équipe soignante se doit donc de prendre le temps d'aborder avec le patient en situation d'échec les questions relatives à sa compréhension du traitement et de son bien-fondé, sa motivation, son observance, et d'appréhender et de prendre en compte les difficultés exprimées, d'expliquer les bénéfices attendus et leurs inconvénients avant que ne s'installe une réplication virale détectable conduisant à la résistance.

L'organisation d'une consultation d'observance ou d'éducation thérapeutique, en hôpital de jour par exemple, joue un rôle déterminant pour améliorer l'observance.

Évaluer les concentrations plasmatiques des antirétroviraux

La mise en évidence de concentrations résiduelles basses d'inhibiteur de protéase (IP) ou d'INN peut expliquer, au moins partiellement, les raisons d'un échec ; celles-ci peuvent correspondre soit à un défaut temporaire d'observance (oubli, arrêt, voyage...), soit à des interactions médicamenteuses délétères, y compris entre molécules antirétrovirales.

Faire le bilan des résistances acquises à l'aide des tests génotypiques de résistance (voir aussi Chapitre 7)

Les tests génotypiques de résistance aident le prescripteur soit à éliminer des molécules pour lesquelles il existe une résistance bien caractérisée, soit à conserver des molécules encore actives [2].

Tableau 6-II Échec virologique : caractérisation et conduite à tenir

Les différentes étapes	
1. Caractériser l'échec	Typologies
Type	Absence de réponse (réduction de moins de 1 log ₁₀ à M1) Réduction sub-optimale (non indétectable ⁽¹⁾ à M3) Échappement virologique
Moment	Échec précoce ou multi-échec : – nombre de lignes de traitement – statut immunologique : nombre de CD4
Intensité	Selon le niveau de charge virale. Échec : – minime (< 5 000 copies/ml) – modéré (entre 5 000 et 30 000 copies/ml) – majeur (> 30 000 copies/ml)
Conduite à tenir	
2. Reconstruire l'histoire thérapeutique	Identifier les molécules, associations utilisées et données de résistance disponibles. Préciser les intolérances connues
3. Faire le point sur le traitement	Analyser la motivation, la compréhension et l'acceptation du traitement, apprécier les conditions de vie Déterminer l'existence d'effets secondaires Apprécier l'observance S'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses
4. Évaluer les concentrations plasmatiques des ARV	Réaliser les dosages plasmatiques des antirétroviraux prescrits
5. Évaluer la résistance du virus	Réaliser un test génotypique de résistance
6. Adapter le traitement et renforcer si besoin l'observance	Voir Tableau 6-III

(1) On parle d'indétectabilité de la charge virale lorsqu'elle inférieure au seuil de détection.

L'arrêt de certaines molécules, plusieurs semaines ou mois auparavant, peut avoir entraîné la disparition apparente de mutations au niveau des isolats viraux plasmatiques, alors que ces mutations persistent, sous forme archivée. Dans ce cas, cette réversion de sensibilité ne sera assez souvent que transitoire et les mutations réapparaîtront en cas de réutilisation de ces molécules.

Rappel 2

- Un test génotypique de résistance réalisé en période d'interruption thérapeutique est peu informatif et n'est pas recommandé.
- L'interprétation des tests génotypiques de résistance ne peut se faire qu'en considérant l'ensemble de l'histoire virologique et thérapeutique du patient.
- Le diagnostic d'un échec virologique initial doit être *suffisamment précoce* pour éviter l'installation d'une résistance virale.
- La discussion clinico-virologique et pharmacologique permet de déterminer au mieux une stratégie adaptée à chaque cas individuel.

CONDUITE À TENIR EN SITUATION D'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles

Plusieurs situations peuvent être caractérisées.

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 difficultés d'observance du traitement (effets secondaires, oubli) et doit conduire à rediscuter avec le patient de sa compréhension du bien-fondé du traitement et de ses motivations.

Dans cette situation, pour ne pas obérer l'avenir thérapeutique, il peut être proposé parfois de suspendre le traitement et de reprendre l'éducation thérapeutique du patient. En effet, un « premier traitement » peut apporter le meilleur (l'indélectabilité de la charge virale) et le pire s'il est mal suivi (l'accumulation progressive des mutations de résistance).

En cas de *persistance d'une réplication virale au-delà de 5 000 copies/ml à 3 mois*, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant de dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de

molécule). Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de *rebond de la charge virale 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 de traitement dans au plus 2 classes d'antirétroviraux) ;
- d'une résistance limitée à quelques molécules, l'utilisation de plusieurs molécules actives de classes différentes étant encore possible.

Les *priorités* sont :

- d'identifier un possible sous-dosage médicamenteux lié à une mauvaise observance, à des interactions médicamenteuses, ou encore à une posologie insuffisante ;
- de ré-expliciter au patient les conséquences de la persistance d'une réplication virale élevée sur le développement de la résistance.

Les *interventions* suivantes peuvent être proposées.

- En cas de *charge virale élevée* (> 5 000 copies/ml), il faut changer le traitement. 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 en l'absence de multirésistance à cette classe ou inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

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

- le traitement est changé le plus souvent. Lorsque la décision de changer le traitement est prise et si le contexte immunologique le permet, la reprise d'un traitement peut être décalée de quelques semaines afin de (re)préparer au mieux le patient à l'introduction de ce nouveau traitement ;

- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de $2 \log_{10}$) ; b) si les CD4 sont supérieurs à $350/\text{mm}^3$; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique. Dans cette situation, il peut être pertinent d'utiliser certaines molécules qui conjuguent un pouvoir antiviral fort, une simplicité d'administration et un risque faible de sélectionner des mutations de résistance.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement [5]

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le *contexte* est habituellement celui :

- d'une charge virale pouvant aller de 5 000 à 30 000 copies/ml ;
- de la présence d'au moins une molécule active dans deux classes thérapeutiques avec plus de 3 TAM pour les IN (laissant habituellement une sensibilité à l'abacavir et au ténofovir), une mutation majeure pour les INN (contre-indiquant donc leur utilisation), et enfin une à deux mutations majeures pour les IP.

Les *priorités* sont de :

- tout faire pour obtenir l'indétectabilité de la charge virale et ne pas majorer le risque d'accumulation 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'indétectabilité de la charge virale, seul rempart contre le risque ultérieur de multi-échec thérapeutique ;

- renforcer l'adhésion du patient au traitement en ré-explicant l'impérieuse nécessité d'obtenir une réponse virale maximale, en vérifiant rapidement (dans un délai de 15 à 30 jours) l'efficacité de la nouvelle thérapeutique par une mesure de la charge virale.

Le *changement* de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

- Concernant les IN, l'abacavir et le ténofovir – et dans une moindre mesure la didanosine – sont les molécules qui gardent généralement une efficacité dans cette situation [6, 7]. L'utilisation des autres IN sera fonction des résultats des tests génotypiques de résistance (*voir* Chapitre 7). La présence d'une mutation M184 induite essentiellement par le 3TC, s'accompagne, au-delà de la résistance virale, d'une diminution de la capacité répliquative (*fitness*) du virus *in vitro*. Si l'étude COLATE ne montre pas de bénéfice virologique à maintenir le 3TC en présence de la M184 [8], l'intérêt de maintenir cette mutation pour réduire la *fitness* et contrebalancer favorablement les autres mutations de résistance aux INTI reste à démontrer. Cependant, aucun résultat d'étude ne permet aujourd'hui de conclure avec certitude sur l'intérêt de maintenir ou non cette molécule en présence de cette mutation.

Des molécules nouvelles – alovudine (FLT) [9], Reverset (D-D4FT) [10], SPD 754 – très actives *in vitro* sur des souches virales comportant en particulier des TAM sont en cours d'investigation clinique (phase II).

- Concernant les INN, la présence de mutations spécifiques à cette famille contre-indique leur utilisation et n'est donc pas recommandée compte tenu des résistances croisées d'une part, et du haut niveau de résistance induite par ces mutations d'autre part.

- Concernant les IP, les molécules qui restent les plus actives sont l'amprénavir, le lopinavir et le tipranavir pharmacologiquement potentialisées (boostées) par le ritonavir qui permet d'augmenter leur concentration résiduelle. Pour apprécier le pouvoir antirétroviral potentiel des IP, il convient de prendre en compte non seulement le type de mutations mais aussi leur nombre. La combinaison de deux IP boostées par le ritonavir peut être utilisée dans ce cadre. Cependant, compte tenu des interactions fréquentes entre les IP, ce type de combinaison nécessite d'être contrôlé par des dosages plasmatiques. Il est préférable de recourir à des combinaisons déjà évaluées sur le plan pharmacologique.

- L'enfuvirtide (T20, Fuzeon®) [11-13] est un inhibiteur de fusion administré par voie sous-cutanée. Cette nouvelle molécule a été étudiée dans

des situations d'échec majeur. Sa puissance virologique observée dans ce contexte est d'environ 0,8 log₁₀. Le T20 a toute sa place dans ce contexte d'échec moins sévère puisqu'il n'existe pas actuellement de mutations de résistance préexistantes chez ces patients. Comme toutes les molécules utilisées en situation d'échec, la performance antirétrovirale d'un traitement par le T20 est meilleure lorsqu'il est associé à une ou des molécules ayant conservé une activité antivirale, avec des CD4 > 100/mm³ et une charge virale < 100 000 copies/ml. La persistance d'une répllication sous T20 induit rapidement des mutations de résistance.

Cette molécule, malgré ses indications, est probablement, aujourd'hui, sous-utilisée en raison de son mode d'administration (voie injectable) et de son coût. Elle est pourtant plutôt bien acceptée par les patients lorsque sa prescription est précédée d'une éducation thérapeutique adaptée.

Le recours au T20 pourrait s'inscrire dans une stratégie temporaire de changement de traitement, un relais pouvant être envisagé ultérieurement à moyen terme. En cas d'inefficacité virale et immunologique, sa prescription pourra être arrêtée.

Dans toutes les situations d'échec, la puissance de la thérapeutique choisie ne doit pas être surestimée car la présence de mutations de résistance peut diminuer l'activité de nombreuses molécules de la famille concernée par cette résistance.

Tableau 6-III Principes du changement de traitement en cas d'échec de traitement

Déterminer le nombre et le type de mutations du VIH
Introduire si possible deux nouvelles molécules actives sur le VIH (absence de mutations)
IN : certains IN gardent une activité antivirale en présence de plusieurs mutations : l'abacavir jusqu'à 5 mutations, le ténofovir jusqu'à 6 mutations
INN : une fois des mutations induites dans cette famille, ne plus utiliser cette famille. En cas d'échec d'une première ligne avec IP, une deuxième ligne avec INN peut être recommandée et inversement
IP : le ritonavir potentialise les inhibiteurs de protéase. Certains IP gardent une activité antivirale en présence de plusieurs mutations, notamment l'amprénavir et le lopinavir potentialisés par le ritonavir
T20 : ce premier inhibiteur de fusion présente un grand intérêt en situation d'échec virologique car il représente une nouvelle classe thérapeutique active. En situation de multi-échec, il doit être utilisé en association avec au moins une autre molécule active
La complexité de certaines situations requiert une discussion entre cliniciens, virologues et pharmacologues
En cas d'échec majeur ou de multi-échec thérapeutique, l'utilisation de mégathérapies (≥ 5 molécules) peut entraîner une réduction significative de la charge virale
Les interruptions de traitement chez les patients sévèrement immunodéprimés en échec majeur sont le plus souvent délétères

Échec majeur/multi-échec thérapeutique

Le *contexte* est habituellement celui :

- d'une charge virale élevée supérieure à 30 000 copies/ml ;
- d'une antériorité thérapeutique importante (> 5 lignes thérapeutiques ; utilisation de toutes les classes thérapeutiques) ;

– d'une multirésistance virale définie par une résistance à plusieurs molécules de chacune des classes thérapeutiques.

Le contexte immunologique peut varier de l'immunodépression modérée avec des lymphocytes CD4 supérieurs à 200/mm³, sévère avec des CD4 inférieurs à 200/mm³ voire très sévère avec des CD4 inférieurs à 100/mm³.

Les *priorités* sont de :

- maintenir ou rétablir un niveau de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 200/mm³ ou au moins supérieur ou égal à 100/mm³ ;
- réduire d'au moins 1 log₁₀ 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 garantie d'un résultat virologique significatif. Plusieurs études ont montré que la réponse virologique, en présence de situation de multirésistance, était d'autant meilleure que l'on combinait plusieurs molécules actives, qu'il s'agisse de nouvelle classes thérapeutiques (enfuvirtide ou T20 par exemple), de nouveaux IP (tipranavir) ou de molécules ayant conservé une activité antirétrovirale dans une classe déjà utilisée.

Toutes les molécules nouvelles ou en cours de développement montrent que leur puissance antirétrovirale est optimale lorsque l'on peut leur associer des molécules auxquelles le virus est encore sensible. Le terme de score génotypique de sensibilité (en anglais *genotypic score sensitivity*, GSS) a été proposé pour exprimer, pour le virus d'un patient à un instant donné, le nombre de molécules sensibles d'après les règles de l'algorithme en vigueur. Ainsi, pour un GSS de 0 ou 1 (aucune ou seulement une molécule antirétrovirale efficace), la probabilité d'obtenir une charge virale réduite au maximum est faible. Au contraire, avec un GSS supérieur à 3 où il est possible d'associer au moins 3 molécules actives, la probabilité d'efficacité est plus grande. Celles-ci devront dans ce cas être combinées de manière optimale pour permettre de réduire la charge virale au maximum.

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 CD4 sont supérieurs à 200/mm³*, l'urgence clinique n'est pas immédiate. Il faut apprécier la dynamique d'évolution des lymphocytes CD4, en les mesurant régulièrement, en particulier pour ne pas manquer d'introduire ou de réintroduire des prophylaxies primaires ou secondaires que la situation clinique du patient pourrait requérir ;

– *si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³*, le risque de progression de la maladie est plus important ; il existe une relative urgence à contrôler même partiellement la réplication virale pour essayer d'augmenter le taux de lymphocytes CD4. Le risque potentiel d'infections opportunistes doit conduire, comme par le passé dans ces situations d'immunodépression sévère, à dépister des infections à CMV, à mycobactéries et à instaurer des traitements préventifs et/ou prophylactiques adaptés.

Enfin, il est important de ne pas compromettre la thérapeutique en utilisant à mauvais escient une molécule nouvelle. Utiliser une nouvelle molécule en situation de quasi-monothérapie, sans modifier les molécules associées ou introduire des molécules vis-à-vis desquelles le virus serait résistant n'entraînera pas de « force de frappe virologique » suffisante pour obtenir une réduction significative de la charge virale.

Il faut parfois savoir patienter quelques mois pour que le développement des molécules dans ce cadre permette de disposer de plusieurs molécules potentiellement efficaces.

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

- l'association de 5 molécules ou plus (« mégathérapies ») pourrait, chez des patients ayant des charges virales élevées (> 100 000 copies/ml) et des profils de multirésistance virale, entraîner une réduction significative de la charge virale [14]. Il est indispensable lorsque l'on utilise des schémas complexes de ce type de vérifier les concentrations plasmatiques résiduelles pour éliminer des interactions pharmacologiques néfastes ;

- les conséquences d'une suspension de traitement chez des patients en situation de multi-échecs ont été évaluées dans des études randomisées. L'interruption de traitement entraîne la réémergence de souches moins résistantes sur lesquelles il est logique d'espérer une efficacité virologique plus importante des traitements. Ces études, dont les résultats peuvent apparaître contradictoires, ont évalué des situations bien différentes.

- L'essai GIGHAART (ANRS 097) a évalué le bénéfice d'une interruption thérapeutique de 8 semaines chez 68 patients à un stade très évolué (médiane CD4 = 28/mm³, charge virale = 200 000 copies), suivi d'une multithérapie de molécules essentiellement recyclées [15]. Elle montre après 12 semaines de traitement un bénéfice significatif de l'interruption thérapeutique avec une réduction de la charge virale de $-1,9 \log_{10}$ comparé à $-0,37 \log_{10}$ dans le groupe contrôle ($p = 0,008$). Le bénéfice sur les CD4 à 6 mois est de $+53/\text{mm}^3$ dans le groupe « interruption ». L'interruption n'a pas été délétère chez ces patients extrêmement immunodéprimés avec une perte de CD4 faible (de l'ordre de 10 CD4/mm³) liée à l'interruption. Les facteurs pronostiques d'une réponse virologique ont été l'interruption du traitement, l'existence d'une réversion d'au moins une mutation, une concentration plasmatique adéquate et l'utilisation du lopinavir.

- L'étude CPCRA [16] a comparé chez 270 patients ayant une médiane de 145 CD4/mm³ et une charge virale de 100 000 copies/ml, les effets d'une interruption de 4 mois (16 semaines) par rapport au changement immédiat d'un traitement antirétroviral comparant 3 à 6 molécules. Le nombre moyen de molécules auxquelles les virus étaient sensibles étaient de 0,9 molécule selon le test génotypique de résistance. L'essai a été interrompu en raison, d'un nombre plus élevé d'événements cliniques ou/et de décès dans le groupe « interruption » ($n = 22$) par rapport au groupe « contrôle » ($n = 12$), d'une baisse des CD4 pendant la fenêtre thérapeutique d'environ 50 CD4/mm³ comparé à un gain d'environ 40 CD4/mm³ dans le groupe contrôle. Enfin, malgré une réversion complète de la résistance virale plasmatique observée chez 64 p. 100 des patients, la réduction de la charge virale était de $1,2 \log_{10}$ comparé à $0,5 \log_{10}$ chez les patients n'ayant pas eu de réversion.

- L'étude ACTG 5086, plus récente, a comparé une interruption de 16 semaines au maintien du traitement, chez 39 patients en échec thérapeutique ayant une médiane de CD4 de 226/mm³ et une charge virale de 38 000 copies/ml. Le traitement comportait 4,3 molécules ARV. À 48 semaines, les patients ayant eu une interruption thérapeutique n'ont aucun bénéfice virologique, 4 patients/21 (19 p. 100) versus 6/18 (33 p. 100) ayant une charge virale indétectable [17].

- L'étude Retrogène [18] a évalué l'impact d'un traitement comportant 5 molécules antirétrovirales, précédé dans un groupe d'une interruption de tout traitement antirétroviral pendant 12 semaines (n = 12) versus sans interruption (n = 24). Une proportion identique de patients, 45 p. 100, avait une charge virale indétectable (CV < 50 copies/ml) à 48 semaines. Il n'y a pas eu dans cette étude de bénéfice virologique de l'interruption du traitement.

Il est donc difficile de statuer définitivement sur l'intérêt d'une interruption thérapeutique en situation d'échec. Il ressort de ces essais qu'une interruption longue de 16 semaines est délétère en termes de baisse de CD4 et de progression clinique. Plus le virus plasmatique tend vers un profil « sauvage » non muté comme l'avait montré S. Deeks et al. [19], plus la capacité de réplication (fitness) est élevée et plus les dommages cliniques sont importants. Il paraît donc effectivement important, même chez des patients en multi-échec de maintenir une pression de sélection.

Rappel 3

- Lorsqu'aucune stratégie thérapeutique n'a permis d'obtenir un bénéfice virologique ou immunologique, la poursuite d'un traitement antirétroviral correctement toléré par le patient est préférable. Elle permet de maintenir une pression de sélection sur le virus et de diminuer sa fitness.
- L'interruption thérapeutique totale, associée à la réapparition de souches sauvages du virus est délétère en termes d'évolution immunologique (diminution des lymphocytes CD4) et de progression clinique.

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.

L'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 l'observance, sont les meilleurs garants de la prévention de ces situations d'échec.

La complexité de certaines situations d'échec requiert la constitution d'une équipe transversale de référents, cliniciens, virologues, pharmaco-logues avec le médecin thérapeute du patient, au mieux réalisé dans des centres spécialisés, pour proposer un conseil thérapeutique optimal.

Points forts

- La prévention de l'échec thérapeutique doit être une préoccupation constante dès la mise en route d'un traitement antirétroviral.
- Dans la base française de données hospitalières, 35 p. 100 des patients traités (toutes lignes de traitement confondues) depuis plus de 6 mois ont une charge virale supérieure à 500 copies/ml.
- L'échec virologique précoce est le plus souvent lié à une mauvaise observance du traitement, parfois à des interactions médicamenteuses, voire à une puissance insuffisante de la combinaison antivirale utilisée.
- La consultation d'éducation thérapeutique est importante pour renforcer l'adhésion du patient au traitement et combattre l'échec à un stade précoce.
- La caractérisation de l'échec (histoire clinique et thérapeutique, tests génotypiques de résistance, mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux) est une étape essentielle pour le choix des nouveaux traitements.
- La complexité de certaines situations d'échec requiert la constitution d'un groupe transversal cliniciens-virologues-pharmacologues au sein des CISH pour optimiser le traitement.
- Dans une situation d'échec sévère, il faut à tout prix éviter de compromettre une nouvelle molécule en l'utilisant en situation de quasi-monothérapie. La nouvelle combinaison proposée devrait au minimum associer deux nouvelles molécules actives.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *de ne pas interrompre les traitements chez les patients très immunodéprimés, lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible, et de maintenir une thérapie antirétrovirale même en présence de nombreuses mutations de résistance. Les interruptions de traitement chez ces patients sont délétères ;*
- *d'obtenir l'avis d'une équipe spécialisée pour un patient en situation de multi-échec afin de favoriser l'accès à de nouvelles molécules dans le cadre de protocoles thérapeutiques ;*
- *que le développement clinique des nouvelles molécules inclut aussi les personnes en situation d'échec sévère ou de multi-échec. Ces nouvelles molécules doivent être accessibles en association pour les patients concernés.*

BIBLIOGRAPHIE

1. HAVLIR DV, BASSETT R, LEVITAN D et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. JAMA, 2001, 286 : 171-179.
2. CLAVEL F, HANCE A. J. Medical progress : HIV drug resistance. N Engl J Med, 2004, 350 : 1023-1035.

3. KATLAMA C, CARCELAIN G, DUVIVIER C et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy : the ILSTIM study-ANRS 082. *AIDS*, 2002, *16* : 2027-2034.
4. POTARD V, DUVAL X, DUPONT C et al. Biological responses and clinical progression in patients with virologic failure to multiple classes of antiretrovirals (ARV). 9th European AIDS Conference (EACS), Warsaw, 2003, abstract 7.4 F7/1.
5. DEEKS SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *Lancet*, 2003, *362* : 2002-2011.
6. BRUN-VEZINET F, DESCAMPS D, RUFFAULT A, MASQUELIER B et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS*, 2003, *17* : 1795-1802.
7. MARGOT NA, ISAACSON E, MCGOWAN I et al. Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS*, 2002, *16* : 1227-1235.
8. KATLAMA C, GHOSH J, TUBIANA R. et al. MIV-310 reduces HIV viral load in patients failing multiple antiretroviral therapy : results from a 4-week phase II study. *AIDS*, 2004, *18* : 1-6.
9. DRAGSTED U, FOX Z, MATHIESEN L et al. Final week 48 analysis of a phase 4, randomised, open label, multi-center trial to evaluate safety and efficacy of continued lamivudine twice daily versus discontinuation of lamivudine in HIV-1 infected adults with virological failure on ongoing combination treatments containing lamivudine : the COLATE trial. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 549.
10. MURPHY RL, SCHÜRMMANN D, BEARDA et al. Tolerance and potent anti-HIV 1 activity of reversion following 10 days of mono-therapy in treatment-naïve individuals. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 137.
11. LAZZARIN A, CLOTET B, COOPER D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 2186-2195.
12. CLOTET B, RAFFI F, COOPER D et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide : consensus recommendations. *AIDS*, 2004, *18* (8) : 1137-1146.
13. WALMSLEY S, HENRY K, KATLAMA C et al. Enfuvirtide (T-20) cross-reactive glycoprotein 41 antibody does not impair the efficacy or safety of enfuvirtide. *J Infect Dis*, 2003, *18* ; 1827-1833.
14. MILLER V, SABIN C, HERTOVS K et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS*, 2000, *14* : 2857-2867.
15. KATLAMA C, DOMINGUEZ S, GOURLAIN K et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures : a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS*, 2004, *18* : 217-226.
16. LAWRENCE J, MAYERS DL, HULLSIEK KH et al for the 064 Study Team of the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 837-846.
17. BENSON C, DOWNEY G, HAVLIR DV et al. A 16-week treatment interruption does not improve the virologic response to multidrug salvage therapy in treatment-experienced patients : 48-week results from ACTG A5086. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 58.

18. RUIZ L, RIBERA E, BONJOCH A et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen : the Retrogene Study. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 977-985.
19. DEEKS SG, WRIN T, LIEGLER T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*, 2001, *344* : 472-480.

7

Résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse ou de la protéase lorsque la réplication virale persiste en présence de l'antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (taux suboptimaux d'antirétroviral, interactions), de la puissance du traitement antiviral, et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant.

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Le risque de sélectionner des mutations de résistance diffère selon les antirétroviraux, même à l'intérieur d'une même classe. Les mutations diminuent la sensibilité aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe [1, 2].

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (IN) de la transcriptase inverse (TI)

Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques.

La diminution d'incorporations des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec certaines mutations.

- En particulier, la mutation M184V (la méthionine au codon 184 de la TI est remplacée par une valine) sélectionnée par la lamivudine ou 3TC et l'emtricitabine. La méthionine 184 est située dans le site catalytique de la TI et son remplacement par une valine interfère avec le positionnement de la 3TC. La mutation M184V confère un haut niveau de résistance à la 3TC et est le plus souvent la seule détectée en cas d'échec d'une combinaison puissante d'antirétroviraux contenant cette molécule.

- Ce même mécanisme est décrit pour la mutation Q151M et son complexe (mutations A62V, V75I, F77L, F116Y), ainsi que pour les mutations L74V et K65R. La mutation Q151M entraîne *in vitro* une résistance de haut niveau à tous les IN sauf au ténofovir et à la 3TC avec, pour cette dernière, un faible niveau de résistance ; mutation rare (< 5 p. 100 des patients traités) elle est habituellement observée après une longue utilisation séquentielle des IN. La mutation L74V est sélectionnée par la ddl et l'abacavir (en association fréquente avec la M184V) et la mutation K65R par l'abacavir, le ténofovir et la didanosine. L'impact de cette mutation K65R semble nul sur les analogues de la thymidine mais probable (avec des niveaux probablement variables) sur les autres nucléosides [3]. Cette mutation, en augmentation récente dans les bases de données (3 à 5 p. 100 actuellement), du fait de l'utilisation du ténofovir, est moins susceptible de se développer lorsque le patient reçoit des analogues de thymidine en association avec le ténofovir ou quand le virus présente déjà des TAMs (voir ci-dessous).

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAMs (thymidine analog mutations). Elles sont sélectionnées par les analogues de la thymidine, AZT et d4T, et comprenant : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation et celui-ci réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAMs sont responsables d'une résistance à l'ensemble des IN sauf la 3TC. Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAMs et de l'IN. Par ailleurs, les mutations K70R et K219Q/E ont moins d'impact que les quatre autres dans cette résistance croisée. La mutation M184V, en présence de TAMs, augmente la résistance *in vivo* à l'abacavir et n'a pas d'impact sur le ténofovir ni sur la didanosine [3-5].

Inhibiteurs de TI non nucléosidiques (INN)

Ces molécules bloquent la TI en se fixant au niveau d'une poche hydrophobe étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau va entraîner une résistance de haut niveau à l'INN et à l'ensemble des autres molécules de cette classe. Ce sont typiquement des molécules dont la « barrière génétique » est basse puisqu'une seule mutation leur confère une résistance élevée. Il a été montré par plusieurs publications que chez un patient échappant à un INN tous les composés de cette classe perdent définitivement leur activité, même si le génotype ne détecte plus de mutations aux INN. Des INN de deuxième génération (tel TMC 125) sont en cours d'évaluation mais il est encore trop tôt pour savoir s'ils seront actifs quand les patients ont déjà échappé à un composé de la première génération.

Inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est liée à des mutations situées au niveau du site actif de cet enzyme et à distance. Typiquement, la résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. On distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui viendront s'accumuler pour renforcer la résistance. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques d'un IP ; c'est le cas de la mutation D30N sélectionnée uniquement par le nelfinavir et qui

n'entraîne pas de résistance croisée vis-à-vis des autres IP (mais 30 p. 100 des patients échappant à cet IP ont un virus porteur de la L90M impliquée dans la résistance à de nombreux IP). C'est le cas aussi de la I50V sélectionnée par l'amprénavir qui peut contribuer à la résistance au lopinavir. L'atazanavir sélectionne chez des patients naïfs la mutation I50L qui, in vitro, n'entraîne pas de résistance croisée [6]. Par contre chez des patients ayant déjà reçu d'autres IP, d'autres mutations vont être sélectionnées par l'atazanavir, en particulier la mutation I84V responsable de résistance croisée. Les autres IP sélectionnent des mutations responsables de résistance croisée, en particulier les mutations V82A/F/S/T, I84V/A et L90M qui, lorsqu'elles sont associées, rendent difficiles le choix d'un traitement de relais.

Cependant, des résultats récents montrent clairement qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir, dont la barrière génétique est élevée, et les IP non potentialisés en termes de taux de sélection de mutations de résistance chez les patients naïfs d'antirétroviraux. Les échappements aux IP non potentialisés s'accompagnent dans un certains nombre de cas de sélection de mutations de résistance (50 p. 100 des cas avec le nelfinavir, 16 p. 100 des cas avec l'atazanavir). En revanche, les échappements aux IP potentialisés qui ont pu être analysés chez les patients naïfs sous lopinavir/r et sous fosamprénavir/r ne s'accompagnent d'aucune sélection de mutation dans la protéase [7]. Aucune donnée n'est disponible à ce jour quant aux données de résistance après utilisation de l'atazanavir boosté par le ritonavir chez les patients naïfs.

Parmi les nouveaux IP, le tipranavir (TPV) semble sélectionner, chez les patients prétraités, les mutations L10I/V, K20M/L/T, L33I/F/V, M46I, I54V, V82L/T, I84V qui sont des mutations impliquées et sélectionnées par beaucoup d'autres IP (Cabos). Aucune donnée n'existe sur l'émergence de mutations après utilisation de TPV chez les patients naïfs. In vitro, le TMC 114 sélectionne les mutations R41T and K70E dans la protéase. Ces mutations ne sont habituellement pas sélectionnées par les autres IP. Leur impact sur la résistance croisée vis-à-vis des autres IP ne semble pas important, du moins in vitro, sauf peut-être pour le saquinavir quand ces deux mutations sont associées.

Inhibiteurs d'entrée

La résistance au T20, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41 [8]. Certains ont également décrit des mutations dans HR2, voire dans la gp120, qui in vitro semblent lier à la résistance au T20. Il n'existe pas de résistance croisée entre le T20 et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les inhibiteurs de CCR5, CXCR4.

TESTS DE RÉSISTANCE

Tests génotypiques de résistance

Les tests génotypiques permettent l'analyse des mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase ou de la gp41

[2]. Après PCR, le séquençage des gènes avec migration électrophorétique sur séquenceurs automatiques est la technique de référence. Des logiciels traduisent les séquences nucléotidiques en acides aminés. La lecture s'effectue en analysant chaque position connue comme associée à des mutations de résistance, par rapport à une séquence de référence ; la population virale à ce codon peut être sauvage, mutée ou mixte.

Deux kits de séquençage sont actuellement disponibles, qui incluent un logiciel d'analyse des profils de mutations : les kits des firmes Visible Genetics (Trugene® HIV-1 genotyping kit) et PE Applied Biosystems (Perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping system) ont reçu l'agrément d'utilisation de l'Agence française de sécurité sanitaire et de la Food and Drug Administration aux États-Unis. Ces deux kits donnent des résultats concordants dans 97,8 p. 100 des cas analysés. Un grand nombre de laboratoires utilisent d'autres techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS. Les résultats de cette dernière méthode sont corrélés à ceux des techniques commercialisées. Par ailleurs, les tests d'hybridation sur bandelettes qui n'analysent que certains codons ont été abandonnés. La technologie des puces ADN reste encore à évaluer.

Il faut souligner que le séquençage qui est la technique standard ne permet d'analyser que la population virale majoritaire représentant au moins 20 à 30 p. 100 de la population virale totale circulante dans le plasma. Les techniques de détection des populations virales minoritaires sortent actuellement du cadre de la pratique clinique et sont réservées aux protocoles de recherche.

Un contrôle de qualité, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, est réalisé chaque année depuis 2001. La fréquence de résultats faussement positifs (mutation de résistance retrouvée alors que la séquence est sauvage) est basse, mais celle de faux négatifs (mutation de résistance non détectée) est plus élevée. Cette sous-estimation des mutations de résistance est rapportée dans d'autres contrôles de qualité en Europe [9]. Le contrôle de qualité a un rôle pédagogique important, comme l'a montré la comparaison des performances des laboratoires entre 2002 et 2003 : des résultats sans aucune erreur (amplification, spécificité et sensibilité) ont été rendus par 18 p. 100 des laboratoires en 2002 et 45 p. 100 en 2003 ($p = 0,001$).

Interprétation des tests génotypiques

Construction des algorithmes

Établir des règles d'interprétation des tests génotypiques ou « algorithmes » est un exercice long, difficile, nécessitant des mises à jour répétées. Sont d'abord prises en compte les mutations sélectionnées par culture du virus en présence de l'antirétroviral. Puis, l'étude des corrélations entre tests phénotypiques et génotypiques utilisant des isolats cliniques bien caractérisés permet d'explorer les résistances croisées et l'impact phénotypique des mutations. Ensuite, les algorithmes intègrent les mutations sélectionnées chez les patients traités par la molécule étudiée. Mais les algorithmes doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents [4]. 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 avec analyses multivariées 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. L'algorithme ainsi construit doit être validé en montrant qu'il est aussi prédictif en utilisant une autre base de données. Un groupe international s'est mis en place pour construire des algorithmes avec une méthodologie standardisée, à partir de plusieurs bases de données regroupées (<http://hivforum.org/projects/standardization.html>).

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS sont revus tous les 6 à 12 mois et disponibles sur le site web : <http://www.hivfrenchresistance.org>. La prochaine version sera prête pendant l'été 2004. Les données concernant l'abacavir, le ddl, le ténofovir, l'amprénavir/r et le lopinavir sont issues respectivement d'études à partir des essais Narval, Jaguar, de l'ATU du ténofovir, de l'ATU du lopinavir et de Génophar [4, 5, 10, 11]. Grâce à l'effet potentialisateur du ritonavir qui permet des concentrations plasmatiques plus importantes d'IP, le nombre de mutations entraînant une résistance à ces antirétroviraux est plus élevé que lorsque ces mêmes IP sont utilisés non potentialisés. En ce qui concerne SQV/r, IDV/r, APV/r, les règles d'interprétation de l'algorithme ANRS méritent d'être validées par des études supplémentaires.

Rendu des résultats

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels des règles d'interprétation ont été transmises. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé avec la mention « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance ». Le GSS ou *genotypic sensitivity score* représente la somme des molécules actives selon l'algorithme utilisé et présentes dans un régime thérapeutique. Ce score est prédictif de la réponse thérapeutique dans plusieurs essais [12]. Des études ont montré des variations dans l'interprétation de l'activité d'un antirétroviral entre les différents algorithmes développés [13]. Cette variation est plus importante pour la stavudine, la didanosine, l'abacavir et l'amprénavir. Il faut souligner que la comparaison entre les algorithmes est encore compliquée du fait des différences dans l'expression des résultats. L'interprétation en « résistance possible » peut avoir des significations variées selon les molécules. C'est là que le rôle de l'expert virologue est majeur : ainsi, pour l'atazanavir, 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 génotypique vont avoir une réponse virologique satisfaisante.

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 [2].

Les résultats des tests phénotypiques sont exprimés par le rapport entre la CI_{50} ou CI_{90} (concentration inhibitrice 50 p. 100 ou 90 p. 100) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. La détermination des valeurs seuils de ce rapport correspondant à une réelle diminution de sensibilité phénotypique pose des problèmes difficiles. Ces valeurs seuils ont d'abord été définies par rapport à la variabilité de la technique qui diffère selon les molécules. Les firmes ont ensuite utilisé des valeurs seuils « biologiques », dérivées de la distribution des CI_{50} ou CI_{90} d'isolats provenant de patients naïfs de traitement. Mais le problème clé, commun aux tests phénotypiques et génotypiques, est de pouvoir prédire la réponse virologique d'un patient à une molécule donnée. Ainsi, des valeurs seuils définies « cliniquement » sont plus pertinentes. Elles sont établies à partir de l'analyse d'essais cliniques permettant de définir la valeur au-delà de laquelle la réponse virologique du patient est significativement réduite. Les essais CCTG575 et Narval ont montré les grandes difficultés à définir les valeurs seuils des IN, en particulier pour la stavudine et la didanosine [14]. La différence de résultats des CI_{50} est très faible entre virus sensibles et virus résistants, et la valeur seuil clinique indiquant la résistance extrêmement proche du seuil de reproductibilité de la technique. En fait, on ne dispose actuellement de valeurs seuils cliniques que pour peu de molécules, en nombre variable selon les firmes.

Les trois techniques commerciales ont été comparées dans une seule étude, qui analysait les augmentations de CI_{50} de virus provenant de 30 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 p. 100 à 91 p. 100), mais moins bonne pour les IN [15]. Une telle étude mériterait d'être répétée en comparant l'interprétation des résultats.

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 l'évaluation de nouvelles molécules et de l'utilisation de ces tests en association avec les dosages plasmatiques des antirétroviraux.

Phénotype virtuel

Le phénotype « virtuel » est une interprétation du génotype : phénotype « estimé » à partir des données de génotype d'isolat d'un patient, apparié à des génotypes semblables pour lesquels les phénotypes sont connus et enregistrés dans une base de données. Les résultats du phénotype virtuel sont rendus comme une estimation calculée d'un phénotype théorique. Le phénotype virtuel, dans l'essai prospectif REALVIRFEN, est plus efficace que le phénotype « réel » pour optimiser le choix des antirétroviraux [16].

Cette interprétation, 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 fiabilité peut être mise en doute quand le profil génotypique est rare, avec pour conséquence un faible nombre de phénotypes correspondant analysables dans la base de données.

Résultats des essais prospectifs

Treize 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 7-1). Les plans d'étude étaient différents d'un essai à

Tableau 7-1 Essais prospectifs

Essai	Plan d'étude	Nombre patients	Durée (sem)	ARN à l'entrée (log c/ml)	Durée de traitement antérieur (mois)	Résultats : critère principal en ITT	p
Viradapt	G vs PC	65/43	24	4,8	39	Δ CV S12 = -1,04 vs -0,46 log c/ml Δ CV S24 = -1,15 vs -0,67 log c/ml	0,01
GART	G + AE vs PC	78/75	8	4,4	13	Δ CV S4-S8 = -1,19 vs -0,61 log c/ml	< 0,001
Kaiser	P vs PC	54/61	12	4,7	?	Δ CV S12 = -0,2 vs -0,41 log c/ml	NS
VIRA3001	P vs PC	144/130	16	4,0	24	< 400 c/ml = 45 p. 100 vs 34 p. 100	0,079
Narval	P vs G vs PC	192/190/ 159	12	4,3	56	< 200 c/ml = 35 p. 100 vs 44 vs 36 p. 100	P vs PC = 0,91 G vs PC = 0,09 P vs G = 0,09
Havana	G (\pm AE) vs PC (\pm AE)	165/161	24	4,0	48	< 400 c/ml S24 = 58 p. 100 vs 42 p. 100	< 0,01
Argentina	G + AE vs PC + AE	85/89	12	4,3	24	< 500 c/ml S12 = 27 p. 100 vs 12 p. 100 S24 : = 48 p. 100 vs 36 p. 100	0,02 0,47
CCTG575	P vs PC	119/119	24	4,1	17	< 400 c/ml = 48 p. 100 vs 48 p. 100 Δ CV = -0,71 vs -0,69 log c/ml	NS
CERT	P vs G vs PC	152/151/ 147		\approx 2,7	?	Décal de l'échec (jours) : 736 vs 799 vs 585	NS
REALVIRFEN	P vs VP	139/137	24	4	62	< 400 c/ml = 47 p. 100 vs 56 p. 100 Δ CV = -1,0 vs -1,3 log c/ml	NS 0,017
GenPheRex	P vs VP	87/86	48	\approx 4,8	60	< 400 c/ml : 20 p. 100 vs 24 p. 100	NS
VIRHES	P + AE vs G + AE	58/78	48	4,6	?	< 200 c/ml : 38 p. 100 vs 28 p. 100	NS
ERA	P + G vs G	159/152	52	4,3	50	Δ CV : -1,28 vs -1,37 log c/ml	NS

G : génotype ; PC : pratiques cliniques ; AE : avis d'expert ; P : phénotype ; VP : phénotype virtuel.

l'autre, et les plus anciens, 9 des 13, comportaient un bras « contrôle », où le choix du nouveau traitement était basé sur l'histoire clinique et thérapeutique. Le rendu des résultats a été 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 ont été très différentes. 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. Celle-ci était très hétérogène, et la durée des traitements antirétroviraux antérieurs a varié de 13 à 62 mois. Sur une base stricte d'analyse en intention de traiter, seuls 4 des 9 essais, Viradapt, GART, Havana et Argenta, montraient un bénéfice à l'utilisation des tests génotypiques en termes de réponse virologique par rapport au bras contrôle. Les essais Kaiser et CCTG575 ne montraient aucun bénéfice des tests phénotypiques en comparaison au bras contrôle. Le bénéfice attribué à l'utilisation des tests phénotypiques dans l'essai VIRA3001 ne concernait que les patients analysés à la fin de l'essai, c'est-à-dire 53 p. 100 des patients randomisés [17]. Parmi les 5 essais comparant l'intérêt du phénotype et du génotype (CERT, REALVIRFEN, GenPheRex, VIRHES et ERA) seul l'essai REALVIRFEN montrait un avantage au phénotype [16, 18, 19-21].

Plusieurs analyses secondaires ou multivariées ont montré un bénéfice à l'utilisation des tests de résistance : bénéfice pour le phénotype en comparaison au bras contrôle dans CCTG575 (Test Virologic) chez des patients ayant reçu plus de 2 IP antérieurs et dans CERT (test Virco) chez ceux qui avaient reçu au moins 3 antirétroviraux antérieurs. Dans une analyse secondaire de l'essai Narval, le test génotypique apportait un bénéfice significatif chez les patients en premier échec d'IP comme dans les analyses multivariées des essais Havana et Argenta. L'analyse multivariée dans l'essai Narval a confirmé 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) [22]. Notons qu'aucun de ces essais de courte durée n'a montré de bénéfice immunologique à l'utilisation des tests de résistance.

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

- les tests génotypiques apportent un bénéfice par rapport à la seule utilisation des données cliniques et thérapeutiques. Une réduction supplémentaire de la charge virale d'environ 0,6 log et une augmentation de 15 à 20 p. 100 du pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (200-500 copies/ml) sont observées après trois à six mois de traitement dans le bras avec utilisation de tests génotypiques par rapport au bras « contrôle » (choix non guidé par le génotype) ;
- les tests phénotypiques actuels n'apportent aucun bénéfice à la prise en charge des patients en échec thérapeutique ;
- la décision de modification thérapeutique basée sur les tests génotypiques semble avoir un impact plus grand sur la réponse virologique chez les patients dont la durée d'exposition préalable aux antirétroviraux n'est pas trop importante ;
- la valeur prédictive des tests génotypiques est d'autant meilleure que des concentrations plasmatiques efficaces d'IP et une bonne observance au traitement sont présentes chez les patients [23, 24].

RÉSISTANCE ET EXPOSITION AUX ANTIRÉTROVIRAUX : LES QUOTIENTS INHIBITEURS

Un des objectifs actuels est d'intégrer les résultats des tests de résistance à ceux des dosages des concentrations plasmatiques en utilisant le quotient inhibiteur (QI), nouveau concept de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD), qui combine l'exposition pharmacocinétique à un antirétroviral et la sensibilité d'une souche pour un antirétroviral et pour un patient donné. Les études sur le QI n'ont d'intérêt aujourd'hui que pour la classe des IP parce qu'on peut moduler leur concentration plasmatique. Le QI a d'abord été défini par le ratio entre la concentration résiduelle de l'antirétroviral (IP) mesurée chez le patient et la CI_{50} ou la CI_{90} mesurée par un test phénotypique réel ou évaluée par un test virtuel [25].

Une approche similaire est maintenant utilisée pour le génotype en remplaçant la CI_{50} ou la CI_{90} par le nombre de mutations associées à la résistance à un IP, ce qui définit le quotient inhibiteur génotypique (QIG). Initialement, le QIG a été développé comme un outil de résistance in vivo des inhibiteurs de la protéase (IP) et plus précisément de l'amprénavir (APV) [11]. Sur un plan pratique, il est calculé en divisant la concentration plasmatique minimale (Cmin) de l'IP mesurée 12 ou 24 heures après la dernière prise (reflet de l'exposition) par le nombre de mutations dans le gène de la protéase du VIH, spécifique du même IP (génotype). Le QIG a permis de démontrer la relation entre la décroissance de la charge virale plasmatique entre J0 et la semaine 12 de traitement et la valeur du QIG calculé de manière précoce. Compte tenu de ces résultats basés sur le QIG, il semble ainsi possible d'adapter la dose de l'IP en fonction du génotype de manière à obtenir la Cmin d'amprénavir conférant la décroissance d'ARN-VIH plasmatique souhaitée [11].

De manière plus récente, le concept de QIG a aussi été appliqué à l'étude rétrospective de la résistance à l'amprénavir, du saquinavir et du lopinavir [26, 27]. Enfin, dans l'étude GIGHAART, la somme des QIG des différents IPs associés était prédictive de la réponse virologique.

Le QIG présente des variations de calcul selon que l'on considère la Cmin, la Cmax ou l'aire sous courbe des concentrations plasmatiques (AUC), les fractions libres ou liées aux protéines plasmatiques, dans le plasma ou dans un autre compartiment (intracellulaire, liquide céphalorachidien, liquide séminal, etc.), et la nature du composé antirétroviral, mais aussi selon le choix de l'algorithme de résistance.

L'utilisation en routine du QIG nécessiterait une standardisation de son expression, une validation prospective au sein d'études cliniques adaptées, ainsi que la détermination de la valeur maximale tolérable de Cmin en termes de toxicité si l'on considère son intérêt dans le cadre d'intensification des traitements.

VIH-1 SOUS-TYPES NON-B ET VIH-2

Chez les nouveaux patients diagnostiqués en France la proportion d'infections par du VIH-1 de sous-types non-B est de 20 p. 100 chez ceux

de nationalité française et de 80 p. 100 chez ceux d'origine sub-saharienne.

Les mécanismes de résistance et les mutations impliquées dans la résistance aux antirétroviraux sont essentiellement connus pour les isolats VIH-1 sous-type B, qui sont majoritaires dans les pays développés. En revanche, les données concernant la résistance aux ARV des virus VIH-1 non-B et des VIH-2 sont préliminaires.

La diversité génétique des VIH peut tout d'abord entraîner une résistance « naturelle » à certains antirétroviraux, présente en l'absence de pression thérapeutique. Les VIH-2 et les VIH-1 groupe O ont une résistance naturelle aux INN actuels. À partir d'études *in vitro*, le VIH-2 pourrait aussi présenter une résistance intrinsèque à certains IP, notamment l'amprénavir et l'atazanavir [28]. Il est par ailleurs résistant au T20. On peut aussi observer des substitutions au niveau de codons impliqués dans la résistance aux antirétroviraux des sous-types B, particulièrement dans le gène de la protéase. Ainsi l'acide aminé au codon 82 des virus sauvages du sous-type G est une isoleucine et non pas une valine comme pour les virus sauvages de sous-type B ; cette substitution entraînerait une réduction de sensibilité au saquinavir, à l'indinavir et au ritonavir. Par ailleurs, des études [29, 30] montrent que les substitutions correspondant aux mutations mineures (secondaires) de résistance aux IP sont différentes selon les sous-types non-B et différentes de celles du sous-type B. L'impact de leur variation sur la sensibilité naturelle aux IP n'est pas connu.

La diversité génétique des VIH-1 peut aussi avoir des conséquences sur les voies génétiques utilisées par le virus pour acquérir une résistance aux ARV. Une mutation V106M est ainsi sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C aux INN et entraîne une résistance de haut niveau à ces inhibiteurs [31]. Lors des échecs de première ligne au nelfinavir les virus de sous-type B sélectionnent le plus souvent la mutation D30N ; certains sous-types non-B (C, F, G et CRF01_AE) sélectionnent d'autres mutations et surtout L90M qui a un impact important sur la résistance croisée aux IP. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une moindre efficacité des thérapeutiques antirétrovirales sur les VIH-1 non-B et l'impact exact des spécificités des différents virus vis-à-vis de la résistance n'est pas connu ; elle devrait faire l'objet d'études dans le cadre d'essais ou de cohortes thérapeutiques, en Europe où le nombre de nouvelles infections à virus non-B est en augmentation (30 p. 100) et dans les pays en développement. L'évaluation des performances des tests de résistance et des algorithmes d'interprétation du génotype doit également tenir compte de la diversité génétique du VIH, en particulier dans le cadre d'un accès élargi aux antirétroviraux pour les pays en développement.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Patients traités

Plusieurs études, américaine, espagnole et française, ont rapporté que près de 80 p. 100 des patients en échec thérapeutique sont porteurs de

virus résistants à au moins un antirétroviral [32, 33]. Les études multicentriques françaises (Multivir, sous l'égide de l'ANRS) effectuées en 2002 et 2003 n'ont pas montré d'augmentation de la prévalence de la résistance à deux et trois classes d'antirétroviraux chez les patients traités (2 p. 100). Une telle étude sera répétée en 2004.

Patients au cours de la primo-infection

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance épidémiologique a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS [34]. En 2001-2002, la fréquence de virus porteurs de mutations de résistance, selon la liste d'experts IAS-USA (<http://www.iasusa.org>), s'élevait à 14 p. 100 chez les patients en primo-infection. Selon l'algorithme de l'ANRS, la fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral chez ces mêmes patients était de 12 p. 100, avec 8 p. 100 de résistance aux IN, 2,5 p. 100 de résistance aux INN et 4 p. 100 de virus résistants aux IP. Cette fréquence globale est stable au cours du temps depuis 1996 et est comparable à celle décrite dans l'étude collaborative CATCH qui regroupe les résultats de 19 pays européens. Chez des patients débutant un traitement antirétroviral, la présence de virus résistant à une des molécules est associée à une décroissance plus lente de la charge virale et à un échec virologique plus rapide [35].

Patients non traités

Chez les patients ayant une infection chronique, et naïfs de tout traitement antirétroviral, la fréquence de virus résistants, selon la définition de l'IAS-USA était de 6 p. 100. Cette fréquence s'abaisse à moins de 2 p. 100 si l'on s'intéresse à la résistance à au moins un antirétroviral définie selon l'algorithme de l'ANRS [36]. Dans cette situation clinique, il n'y a pas de consensus international sur la nécessité d'effectuer un test génotypique avant l'instauration du traitement. Il a cependant été montré que les mutations de résistance pouvaient persister pendant plus de 2 ans après la transmission de virus muté. Le groupe international IAS-USA a recommandé l'utilisation de test génotypique avant instauration du traitement si la prévalence régionale de la résistance chez les patients chroniquement infectés atteignait 5 p. 100 [2].

La différence de fréquence des souches virales résistantes entre ces deux populations de sujets (primo-infection et naïfs de traitement) s'explique en partie par le fait que les variants mutés transmis au moment de la primo-infection vont, au cours du temps et en l'absence d'antirétroviral, avoir une capacité répliquative réduite et s'effacer devant les souches sauvages qui deviennent progressivement majoritaires.

Plusieurs facteurs interviennent dans la difficulté à comparer les études de prévalence des différents pays. Les deux principaux facteurs sont, d'une part, la définition de la résistance elle-même (fréquence de mutations de résistance ou bien résistance aux antirétroviraux définie selon un algorithme) et, d'autre part, le manque d'exhaustivité de la plupart des études (taille de l'échantillon trop petit, non-représentativité nationale).

Au total il n'y a pas d'augmentation de la prévalence des mutations de résistance dans ces trois situations cliniques qui font l'objet d'une surveillance nationale sous l'égide de l'ANRS.

INDICATIONS DES TESTS GÉNOTYPIQUES DE RÉSISTANCE : RECOMMANDATIONS

Les indications d'utilisation des tests génotypiques chez l'adulte sont résumées dans le tableau 7-II. Les recommandations sont identiques chez l'enfant.

Tableau 7-II Indications des tests génotypiques

Primo-infection et infection récente (< 6 mois)	Recommandé pour adaptation éventuelle ultérieure du traitement et à visée de surveillance épidémiologique
Traitement initial	Non recommandé, sauf si notion de résistance chez le patient source
Échecs thérapeutiques	Recommandé
Prophylaxie post-exposition	Non recommandé
Enfants	Mêmes indications que pour l'adulte

EN PRATIQUE

- Il n'existe pas de différences importantes entre les recommandations françaises, européennes et internationales. Dans les recommandations internationales, la réalisation d'un test de résistance avant l'initiation d'un traitement chez les patients ayant une infection chronique doit être considérée en fonction des prévalences locales de mutations de résistance. La prescription d'un test de résistance lors du traitement initial n'est pas recommandée en France actuellement, compte tenu des résultats des enquêtes épidémiologiques répétées périodiquement.

- La majorité des échecs précoces à une première ligne de traitement est liée à des problèmes ou d'observance ou de pharmacocinétique. La constatation fréquente de l'absence de mutations de résistance vient conforter ce diagnostic et ce résultat permet d'identifier les molécules qui pourraient être gardées dans le schéma thérapeutique, ou plutôt être « recyclées » ultérieurement (bien qu'une telle attitude n'ait jamais été validée). À l'inverse, des mutations de résistance apparaissent rapidement avec des schémas thérapeutiques comportant un INN, la 3TC ou la FTC. 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 IN.

- L'intérêt de modifier rapidement la thérapeutique antirétrovirale après avoir constaté l'échec virologique est illustré par plusieurs publications qui montrent une accumulation de mutations de résistance quand le patient conserve la même thérapeutique malgré l'échec, même à des niveaux de charge virale relativement bas, inférieurs à 10 000 copies/ml.

- Lors des échecs thérapeutiques, les tests de résistance permettent de faire le bilan de la sévérité de cet échec. Lorsque le GSS est au moins égal à 3 (au moins 3 molécules actives) permettant d'associer des molécules de classes différentes, l'échec peut être considéré comme modéré. Les situations d'échecs graves se caractérisent par des multirésistances avec un GSS de 0 à 1.

- Un « blip » est défini par une élévation transitoire de l'ARN-VIH plasmatique observée sur un prélèvement et ne justifie pas la prescription d'un test de résistance.

- Lorsqu'une interruption thérapeutique est envisagée chez un sujet en échec virologique, il est essentiel d'effectuer un test de résistance avant l'arrêt du traitement. Par contre, la pratique d'un test de résistance lors de l'interruption thérapeutique peut conduire à des erreurs de prescription de traitements. Elle n'est pas recommandée.

- Les tests génotypiques doivent être effectués en cas de charges virales supérieures à 1 000 copies/ml, alors que le patient est sous traitement antirétroviral.

- Les tests génotypiques de séquençage nécessitent de longues manipulations puisqu'un technicien en réalise environ 20 par semaine.

- Un test de résistance ne doit être prescrit que lorsque la décision de changement de traitement a été envisagée, sur des critères cliniques, immunologiques ou virologiques. L'interprétation des résultats et les choix thérapeutiques ultérieurs ne peuvent se faire qu'en *concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue*.

QUESTIONS NON RÉSOLUES

Résistance croisée et utilisation séquentielle des antirétroviraux

Dans la stratégie d'utilisation des antirétroviraux de première intention, des questions se posent sur l'utilisation dans le traitement initial d'IN selon qu'il sélectionne (AZT ou d4T) ou ne sélectionne pas (ténofovir, abacavir ou didanosine) des TAMs. Il n'existe pas de réponse à cette question. De même il n'est pas connu aujourd'hui comment optimiser l'utilisation séquentielle des IP. En particulier, la sélection de mutations de résistance chez des sujets naïfs échappant à un traitement de première intention comportant des IP potentialisés par le ritonavir n'est que très peu connue.

Résistance et « fitness »

La « fitness » virale n'a pas de définition fermement établie. Elle peut être considérée comme la capacité d'un virus à se répliquer dans un environnement donné quand le virus entre en compétition avec des souches

virales différentes. Un virus résistant est plus adapté qu'un virus sauvage à son environnement quand celui contient des antirétroviraux, mais en l'absence de drogue c'est le virus sauvage qui possède la plus grande adaptation à se répliquer. La capacité répliquative correspond à une mesure ex vivo de la possibilité du virus à se répliquer ; certaines firmes, à partir de la technologie des virus recombinants, ont développé des tests évaluant la capacité répliquative. Les mutations de résistance, in vitro, altèrent l'efficacité des enzymes qui sont la cible des antirétroviraux. Il a été ainsi décrit que certaines mutations diminuaient in vitro la capacité répliquative des virus, comme par exemple la mutation D30N (nelfinavir), M184V (lamivudine), K65R (ténofovir). Chez les patients, certaines études ont corrélié la capacité répliquative au niveau de la charge virale, au taux de CD4 et à la progression clinique (progressseurs rapides versus non-progressseurs [37]. Enfin la diminution de capacité répliquative des virus présentant des mutations de résistance aux IP serait invoquée chez les patients dont la réponse immune reste satisfaisante alors que l'échec virologique est patent.

En fait, les tests de capacité répliquative sont des tests de recherche, réalisés le plus souvent en l'absence d'antirétroviral, et dont la pertinence clinique n'est pas connue.

Résistance et interruptions thérapeutiques

Patients en échec thérapeutique

Chez des patients en échec virologique porteurs de virus résistants, l'interruption thérapeutique permet au virus sauvage, plus apte à se multiplier en l'absence d'ARV que le virus muté, de redevenir la population virale majoritaire détectable dans le plasma (réversion). On observe ainsi en plusieurs semaines (12-24 sem) la diminution de détection des mutations de résistance aux IP, puis aux INN et plus lentement aux IN [38-40]. Selon la durée de l'arrêt, cette « réversion » vers un virus sauvage peut être partielle ou totale (en général chez un nombre limité de patients). Cette interruption thérapeutique conduit à une augmentation de la capacité répliquative du virus avec rebond de la virémie, puis rapide décroissance du nombre de lymphocytes CD4 avec pour corollaire le risque de progression clinique [38]. En fait, le virus porteur de mutations de résistance reste archivé dans l'organisme ou reste présent sous forme de populations virales minoritaires non détectables par les tests standard de génotypage et va ré-émerger avec les mêmes mutations, souvent très vite, après réinstauration de la thérapeutique [41, 42]. Il apparaît que, chez ces patients en multi-échecs, l'arrêt thérapeutique prolongé est délétère en termes clinique et immunologique.

Patients virologiquement contrôlés

Des cycles d'interruptions thérapeutiques programmées ont été réalisés chez des patients, à un stade moins avancé de l'infection, dont la réplication virale était contrôlée. Il a été rapporté, en utilisant des techniques de détection des populations virales minoritaires, que ces arrêts séquentiels peuvent s'accompagner de l'émergence de mutants résistants au moment du rebond de réplication virale [43]. Il ne semble pas que ces

virus résistants aient un impact sur la réponse virale après la reprise thérapeutique. Leur influence sur la réponse thérapeutique à plus long terme est en cours d'évaluation.

Résistance dans l'ADN viral des cellules du sang périphérique et dans les autres compartiments

Les virus résistants détectés dans la plasma sanguin sont le produit d'une réplication virale récente dans différents sites de l'organisme. Plusieurs études ont montré que les virus archivés dans les lymphocytes infectés pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma, confirmant que les virus plasmatiques ne sont pas majoritairement produits par les cellules infectées circulantes. L'analyse des virus archivés dans les lymphocytes circulants permet d'expliquer en partie les phénomènes d'accumulation des mutations de résistance et permet de montrer que les différents échecs thérapeutiques sont, en quelque sorte, mis en mémoire dans les lymphocytes infectés.

De plus, la diffusion des différentes molécules antivirales peut être variable selon les compartiments et territoires de l'organisme, ce qui peut induire la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin, notamment dans le LCR et dans les compartiments génitaux masculin et féminin [44].

L'analyse des virus archivés dans les lymphocytes peut être informative pour comprendre les mécanismes complexes d'acquisition des mutations de résistance (protocoles de recherche). Cependant, y compris dans les situations d'échecs, il n'a pas été démontré que de telles analyses étaient nécessaires pour des changements de traitement. La prescription de tests génotypiques de résistance sur l'ADN lymphocytaire n'est donc pas recommandée.

Hypersensibilité

Plusieurs tests phénotypiques permettent d'identifier des « augmentations » de sensibilité, appelées « hypersusceptibilités » ; ce phénomène a surtout été décrit pour les INN lorsque le virus est résistant aux IN et présente des TAMs [45] ; dans une étude rétrospective chez des patients naïfs d'INN l'hypersusceptibilité à l'éfavirenz était un facteur prédictif d'une diminution d'échec thérapeutique [46]. L'intérêt d'une telle mesure en pratique clinique n'est à ce jour pas établie.

Résistance et populations virales minoritaires

Des techniques telles que le clonage, des PCR sélectives avec des amorces spécifiques de codon sauvage ou muté et le *single genome sequencing* permettent d'étudier les sous-populations virales minoritaires non détectables par le séquençage classique [42]. Il s'agit de techniques de recherche, actuellement non applicables en routine. Elles ont montré un intérêt pour l'étude séquentielle de sélection de mutations lors d'échecs thérapeutiques ou pour la mise en évidence de mutations de résistance lors d'interruptions de traitement.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les tests de résistance font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH. Leur inscription à la nomenclature et leur remboursement, en France, sont à l'étude et devraient être effectifs au cours de l'année 2005.

Points forts

- Les mécanismes et la cinétique d'acquisition des mutations de résistance diffèrent selon la classe des antirétroviraux. Le choix des associations d'antirétroviraux doit tenir compte du niveau de barrière génétique de chaque molécule.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement au-dessous du seuil de détection.
- Les tests de résistance sont un élément important pour l'aide à la décision thérapeutique. Le choix des ARV dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance en cas d'échec thérapeutique et en cas de primo-infection ;
- de réaliser les tests de résistance alors que le patient est sous traitement antirétroviral ;
- de ne pas prescrire les tests phénotypiques de résistance ; ils n'ont pas démontré leur intérêt en pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLAVEL F, HANCE AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*, 2004, 350 : 1023-1035.
2. HIRSCH MS, BRUN-VEZINET F, CLOTET B et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1 : 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 113-128.
3. WHITE KL, MARGOT NA, WRIN T et al. Molecular mechanisms of resistance to human immunodeficiency virus type 1 with reverse transcriptase mutations K65R and K65R + M184V and their effects on enzyme function and viral replication capacity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 : 3437-3446.

4. BRUN-VEZINET F, DESCAMPS D, RUFFAULT A et al. The NARVAL (ANRS 088) study group. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS*, 2003, 17 : 1795-1802.
5. MARCELIN AG, MOLINA JM, GAUDICHET A et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to didanosine in treatment experienced HIV infected patients. 9th European AIDS Conference, Warsaw, 2003, abstract F6/9.
6. COLONNO R, ROSE R, McLAREN C et al. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis*, 2004, 189 : 1802-1810.
7. KEMPF DJ, KING MS, BERSTEIN B et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*, 2004, 189 : 51-60.
8. MILLER MD, MARGOT N, LU B et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis*, 2004, 189 : 837-846.
9. SCHUURMAN R, BRAMBILLA D, DE GROOT T et al. Underestimation of HIV-1 drug resistance mutations : results from the ENVA-2 genotyping proficiency program. *AIDS Res Hum Retrovir*, 2002, 18 : 243-248.
10. MASQUELIER B, TAMALET C, MONTÈS B et al. Genotypic determinants of the virological response to tenofovir DF in NRTI-experienced patients. *Antivir Ther*, 2004, sous presse.
11. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. and the Genophar Study Group. Genotypic inhibitory quotient as a predictor of the virological response to a ritonavir/amprenavir containing regimen in HIV-1 protease inhibitor experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 594-600.
12. KEMPF DJ, ISAACSON JD, KING MS et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antivir Ther*, 2002, 7 : 165-174.
13. RAVELA J, BETTS BJ, BRUN-VEZINET F et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J Acq Immun Defic Syndr*, 2003, 33 : 8-14.
14. 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.
15. MILLER V, SCHUURMAN R, CLAVEL F et al. Comparison of HIV-1 drug susceptibility (phenotype) results reported by three major laboratories. *Antivir Ther*, 2001, 6 : 129.
16. PEREZ-ELIAS MJ, GARCIA-AROTA I, MUNOZ V et al. Realvirfen study group. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure : a prospective, randomized study. *Antivir Ther*, 2003, 8 : 577-584.
17. 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.

18. WEGNER SA, WALLACE MR, ARONSON NE et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance in HIV-1 infected patients : results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *CID*, 2004, *38* : 723-730.
19. MAZZOTTA F, LO CAPUTO S, TORTI C et al. Real versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pre-treated patients : 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di Resistenza (GenPheRex) trial. *J Acq Immun Synd*, 2003, *32* : 268-280.
20. BLANCO JL, VALDECILLO G, ARROYO JR et al. Genotypic versus real phenotypic test to guide salvage antiretroviral therapy in heavily pre-treated patients with virological failure : a 48 weeks prospective, randomized study (VIHRES Study). 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract M-73.
21. LOVEDAY C, DUNN DT, GREEN H et al. A 1-year randomized controlled trial of genotypic versus genotypic plus phenotypic resistance testing to guide antiretroviral therapy (the ERA Trial). XII international HIV drug resistance, June 2003, abstract 149.
22. VRAY M, MEYNARD JL, DALBAN C et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther*, 2003, *8* : 427-434.
23. CINGOLANI A, ANTINORI A, RIZZO MG 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.
24. 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.
25. SHULMAN N, ZOLOPA A, HAVLIR D et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, *46* : 3907-3916.
26. BARRAIL A, DROZ C, MORAND-JOUBERT L et al. Inhibitory quotients as predictors of virological response to amprenavir in heavily pre-treated patients (Puzzle 1 Study). 43rd ICAAC, Chicago, 2003, poster H-1998.
27. PEYAVIN G, LAMOTTE C, M'PAY S et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of lopinavir/ritonavir (LPV/r) combination in caribbean HIV infected patients. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome, 2004, oral communication & poster 1.2.
28. PARKIN NT, SCHAPIRO JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*, 2004, *9* : 3-12.
29. VERGNE L, PEETERS M, MPOUDI-NGOLE E et al. Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains : evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naïve patients. *J Clin Microbiol*, 2000, *38* : 3919-3925.
30. LAN NT, RECORDON-PINSON P, HUNG PV et al. HIV type 1 isolates from 200 untreated individuals in Ho Chi Minh City (Vietnam) : ANRS 1257 Study. Large predominance of CRF01_AE and presence of major resistance mutations to antiretroviral drugs. *AIDS Res Hum Retrovir*, 2003, *19* : 925-928.

31. BRENNER B, TURNER D, OLIVEIRA M et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*, 2003, *17* : F1-5.
32. GALLEGO O, RUIZ L, VALLEJO A, FERRER E et al. Changes in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in Spain. *AIDS*, 2001, *15* : 1894-1896.
33. TAMALET C, FANTINI J, TOURRES C et al. Resistance of HIV-1 to multiple antiretroviral drugs in France : a 6-year survey (1997-2002) based on an analysis of over 7000 genotypes. *AIDS*, 2003, *17* : 2383-2388.
34. CHAIX ML, DESCAMPS D, HAZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, *17* : 2635-2643.
35. LITTLE SJ, HOLTE S, ROUTHY JP et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*, 2002, *347* : 385-394.
36. DESCAMPS D, CALVEZ V, IZOPET J et al. Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in 1998 : a French nationwide study. *AIDS*, 2001, *15* : 1777-1782.
37. BARBOUR JD, GRANT RM. The clinical implications of reduced viral fitness. *Curr Infect Dis Rep*, 2004, *6* : 151-158.
38. DEEKS SG, WRIN T, LIEGLER T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*, 2001, *344* : 472-480.
39. 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.
40. 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.
41. DEEKS SG, GRANT RM, WRIN T et al. Persistence of drug-resistant HIV-1 after a structured treatment interruption and its impact on treatment response. *AIDS*, 2003, *17* : 361-370.
42. HANCE AJ, 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.
43. YERLY S, FAGARD C, GUNTARD HF et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 411-415.
44. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, *18* : 447-457.
45. WHITCOM JM, HUANG W, LIMPLI K et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 : clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS*, 2002, *16* : F41-F47.
46. SHULMAN N, ZOLOPA AR, PASSARO D et al. Phenotypic hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients : impact on virological response to efavirenz-based therapy. *AIDS*, 2001, *15* : 1125-1132.

8

Pharmacologie des antirétroviraux

Le suivi thérapeutique pharmacologique (le *therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons) ou « dosage plasmatique des médicaments » a été proposé pour adapter la posologie des médicaments dont les caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) sont très variables et donc pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. Les dosages des médicaments s'appliquent 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. Ainsi, les dosages ne se justifient pas pour un hypoglycémiant ou un anticoagulant puisque leur posologie sera adaptée au vu de la glycémie ou de l'INR. En revanche, le suivi thérapeutique 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 en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans un certain nombre de revues générales récentes [1-3].

En résumé, les dosages sont à l'heure actuelle indiqués dans certaines situations pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN) et les inhibiteurs de protéase (IP) pour lesquels des relations entre concentrations plasmatiques et efficacité et/ou effets indésirables ont été mises en évidence. Seules quelques études ont démontré une corrélation entre les concentrations des formes phosphorylées intracellulaires des IN et la forme inchangée plasmatique ; toute tentative de prédiction d'effets à partir de mesures de concentrations plasmatiques est donc difficile. Quant à la mesure des concentrations des formes phosphorylées intracellulaires, elle est complexe et réservée à quelques laboratoires spécialisés dans le cadre d'essais cliniques [4-6].

L'enfuvirtide, est un peptide, premier représentant d'une nouvelle classe, les inhibiteurs de fusion ; il est administré par voie sous-cutanée.

Il existe peu de données sur les relations pharmacocinétique/pharmacodynamie.

Les indications actuelles du suivi thérapeutique pharmacologique des INN et des IP sont développées dans la suite de ce chapitre, après avoir fait un rappel sur les caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles et leurs principales interactions lorsqu'ils sont associés.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Paramètres pharmacologiques aux posologies recommandées

Les médicaments antirétroviraux appartiennent à quatre classes pharmacologiques, dont les caractéristiques sont regroupées dans le tableau 8-I. En résumé :

- Les *inhibiteurs nucléosidiques* (IN) de la transcriptase inverse sont des « prodrogues ». Seuls leurs 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 glucuronoconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine.

- Les *inhibiteurs non nucléosidiques* de la transcriptase inverse (INN) ont pour principale caractéristique d'avoir une demi-vie d'élimination prolongée (> 30 h), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

- Les *inhibiteurs de protéase* du VIH (IP) ont une demi-vie qui se situe entre 2 et 9 h. Ils subissent un métabolisme intestinal (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5), pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (*voir ci-dessous*). Le nelfinavir est en outre métabolisé par le CYP2C19 qui produit un métabolite actif (M8). Ce métabolite actif dont les concentrations représentent environ un tiers des concentrations de nelfinavir chez les patients métaboliseurs rapides ou environ 40 p. 100 lorsque le nelfinavir est associé au ritonavir n'est pas détectable chez les patients métaboliseurs lents (polymorphisme génétique) ou présentant une insuffisance hépatique très sévère. Le nelfinavir et le ritonavir sont par ailleurs inducteurs enzymatiques (*voir ci-dessous*, « Rappels sur les interactions médicamenteuses »). Enfin, le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir et en possède donc les caractéristiques pharmacocinétiques ; un comprimé de fosamprénavir dosé à 700 mg est équivalent à 600 mg (= 4 capsules à 150 mg) d'amprénavir.

- Les INN et les IP ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la posologie. On estime que l'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

- Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 à 2 fois par jour) avec d'autres IP, il en augmente de façon importante les concentrations plasmatiques (*voir ci-dessous*, « Rappels sur les interactions médicamenteuses »).

Tableau 8-I Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM

	F (p. 100)	Tmax (h)	fp (p. 100)	Élimination	T1/2 (h)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 p. 100 rein + enz hépatiques	0,8-1,5 (3 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 p. 100 rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zalcitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1,5-2,5 (4-8 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 p. 100 rein	14 (> 60 intracell.)
Éfavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 p. 100 rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 p. 100 rein + CYP	30
Amprénavir ⁽¹⁾	30-90 (S)	2	90	< 5 p. 100 rein + CYP3A	7-12
Atazanavir	? (R)	2	86	< 10 p. 100 rein + CYP3A	7
Indinavir	60 (A)	1	60	10 p. 100 rein + CYP3A	1,5-2
Lopinavir/r	(R)	5	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5-6
Nelfinavir	60-80 (R)	3	98	<5 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C19	5-7
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5
Tipranavir	?		99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	Non déterminée
Enfuvirtide	70 voie SC	7	97	Peptidases → acides aminés	3-8

F : biodisponibilité ; Tmax : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T1/2 : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité ; A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire.

(1) Après administration de fosamprenavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

- Du fait de leur longue demi-vie, et pour certains d'entre eux de modifications de la formulation galénique, certains antirétroviraux peuvent être administrés en 1 prise par jour (Tableau 8-II) [7, 8]. La simplification des traitements par l'administration d'une prise quotidienne permet, chez certains patients, d'améliorer l'observance, mais des limites subsistent que le clinicien doit connaître :

Tableau 8-II Médicaments antirétroviraux administrés en une prise par jour

Classe	Statut	Médicaments, posologies et (nombre de comprimés) quotidiens
IN	AMM	Didanosine 250 si < 60 kg ou 400 mg si > 60 kg (1 cp) Emtricitabine 200 mg (1 cp) Lamivudine 300 mg (1 cp) Stavudine XR 100 mg (1 cp) ⁽¹⁾ Ténofovir 300 mg (1 cp)
	En cours de développement	Abacavir 600 mg Combinaisons à dose fixe : – ténofovir + emtricitabine (1 cp) – lamivudine + abacavir (1 cp)
INN	AMM	Éfavirenz 600 mg (1 cp)
IP	AMM	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg (2 + 1 cp)
	En cours de développement	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg Saquinavir/ritonavir 1 600/200 mg Fosamprénavir/ritonavir 1 400/200 mg (2 + 2 cp)

(1) AMM européenne.

– le nombre de comprimés ou gélules à ingérer reste souvent élevé, en particulier dans les associations avec IP ;

– l’oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise journalière par rapport à ceux en 2 prises/j ;

– l’efficacité à long terme de schémas thérapeutiques où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour reste à évaluer ;

– certains médicaments ont une demi-vie trop limitée pour être donnés en une prise quotidienne.

- L'*enfuvirtide*, premier inhibiteur de fusion commercialisé, est un peptide de 36 acides aminés. Dégradé après administration orale, il est administré par voie sous-cutanée en deux prises par jour. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

Sources de variabilité

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

Pharmacogénétique

L’existence de polymorphismes des gènes qui codent pour la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5 ou CYP2B6...) a été démontrée. Un certain nombre d’études ont tenté de mettre en évidence une relation entre la présence de variants alléliques et la clairance ou les concentrations des IP ou INN, mais les résultats sont à l’heure actuelle discordants, démontrant la pluralité des phénomènes impliqués dans le devenir de ces molécules dans l’organisme [9-11]. Le génotypage de ces enzymes et transporteurs n’est pas recommandé en dehors d’essais cliniques.

Grossesse

La pharmacocinétique des IP peut être modifiée durant le dernier trimestre de la grossesse, ce qui justifie un dosage plasmatique (voir Chapitre 14)

Insuffisance rénale et hémodialyse

Les adaptations de posologie proposées pour les IN sont regroupées dans le tableau 8-III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'abacavir.

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

En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonction hépatique, en particulier chez les patients co-infectés, un dosage plasmatique des IP est recommandé afin d'optimiser au mieux la posologie [12]. Pour la zidovudine et l'abacavir, éliminés en partie par glucuroconjugaison, un suivi de la tolérance est recommandé. En l'absence d'étude, certaines molécules sont à éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (abacavir, éfavirenz, nelfinavir, lopinavir/r et atazanavir).

Tableau 8-III Adaptations de posologie des IN et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés	
	> 50	30-49	10-29	< 10		
Didanosine						
≥ 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	
< 60 kg	250 mg/12 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h	
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg tous les 2 j	200 mg tous les 3j	200 mg tous les 4 j	200 mg après la séance de dialyse	
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 25 à 50 mg/24 h			
Stavudine						Après la séance de dialyse
≥ 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	
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	
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 j	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine		

(1) Forme gastro-résistante.

Quotient inhibiteur

Le quotient inhibiteur est proposé pour intégrer l'exposition aux médicaments antirétroviraux et la susceptibilité de la souche virale comme facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique.

La notion de quotient inhibiteur des IP, introduite par Molla et al., permet de relier la concentration mesurée de l'IP (le plus souvent la concentration résiduelle ou Cmin) à la concentration fournie par le phénotype de résistance exprimé en concentration inhibitrice (CI₅₀ ou CI₉₀) [13]. Plus le rapport Cmin/CI est important, plus la puissance inhibitrice d'un IP chez un patient donné est importante. La mesure des CI en virologie est complexe puisqu'elle nécessite une culture cellulaire et une transfection virale. À l'heure actuelle, seuls trois laboratoires commerciaux dans le monde possèdent cette technologie, en sachant que les CI sont variables d'un laboratoire à l'autre !

Le quotient inhibiteur génotypique est calculé par le rapport Cmin/nombre de mutations sur le gène de la protéase du VIH [14] (*voir* Chapitre 7). Il pourrait être d'interprétation plus facile chez les patients en échec de plusieurs lignes de traitement.

L'utilisation du quotient inhibiteur reste un outil de recherche, d'autant qu'il n'y a pas, à ce jour, de consensus sur son mode de calcul [15]. Une évaluation de l'intérêt du quotient inhibiteur à court et à long terme doit être réalisée au sein d'essais cliniques.

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 [16-18].

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INN et les IP, métabolisés par les cytochromes P450, 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 sont des inducteurs enzymatiques et le ritonavir, le nelfinavir, le lopinavir, l'amprénavir et le tipranavir sont inducteurs simultanément à leur propriété inhibitrice du CYP3A, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multi-thérapie.

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

– *inhibition enzymatique* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les méta-

bolise, 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 et reste un inhibiteur puissant même à faible dose. L'indinavir, le nelfinavir, l'amprénavir et probablement le lopinavir/r et l'atazanavir ont une puissance inhibitrice en général moindre. Le saquinavir est l'inhibiteur le moins puissant ;

– *induction enzymatique* : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou d'une façon plus générale de tout enzyme qui participe au métabolisme des médicaments). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'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, la carbamazépine et la phénytoïne et, dans le domaine des antirétroviraux, la névirapine, l'éfavirenz, le tipranavir, le ritonavir, le nelfinavir et l'amprénavir.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions entre IN

L'association zidovudine + stavudine est déconseillée car antagoniste. Les interactions d'ordre pharmacocinétique au niveau plasmatique ou intracellulaire entre IN sont rares et n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'IN par rapport aux trithérapies comportant 2 classes d'antirétroviraux (2 IN + 1 INN ou 2 IN + 1 IP). La seule interaction décrite à ce jour est l'interaction entre la didanosine et le ténofovir : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent (AUC + 60 p. 100 en moyenne), ce qui implique de diminuer la posologie de didanosine de 400 mg à 250 mg pour éviter la survenue d'effets indésirables. Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine [19].

Interactions IN-IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré récemment que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction qui a probablement lieu au niveau digestif n'est pas élucidé [20, 21].

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 pour diminuer les conséquences de l'effet inducteur ; c'est par exemple le but recherché de l'association éfavirenz + atazanavir + ritonavir, éfavirenz + amprénavir + ritonavir ou éfavirenz + saquinavir + ritonavir. Les posologies à utiliser figurent dans le tableau 8-IV.

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 [22]. Le ritonavir administré par voie orale inhibe les CYP3A intestinal et hépatique. L'asso-

Tableau 8-IV 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 (ou fosamprénavir)	+ RTV	600 (700) × 2	100 × 2	1 000-2 500
	+ RTV + EFV/NVP	600 (700) × 2	100 × 2	800-2 500
Atazanavir	Seul	400 × 1		159 ± 104
	+ RTV	300 × 1	100 × 1	862 ± 838
	+ RTV+EFV/NVP	300 × 1	100 × 1	+ 40 p. 100 par rapport à atazanavir 400 mg en 1 prise par jour
Indinavir	Seul	800 × 3		160
	+ RTV	400 à 800 × 2	100 × 2	500-1 400 (très grande variabilité)
	+ RTV + EFV/NVP	400 à 800 × 2	100 × 2	
Lopinavir/RTV	Seul	400/100 × 2		3 900 ± 2 100
	+ EFV/NVP	533/133 × 2		
Nelfinavir	Seul	1 250 × 2		1 000 à 3 000 (+ M8 300 à 1 000)
	+ RTV	1 250 × 2	100 × 2	1 500 (+ M8 1 000)
	+ EFV/NVP	1 250 × 2		Absence d'interaction
Saquinavir (gélule)	+ RTV	1 000 × 2	100 × 2	320-1 700
	+ RTV + EFV/NVP			Dosages recommandés

NVP : névirapine, EFV : éfavirenz.

ciation d'un IP à du ritonavir à faible dose permet ainsi d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles, ce qui autorise la diminution de la posologie de l'IP et/ou entraîne l'augmentation du quotient inhibiteur. Les concentrations ainsi obtenues restent supérieures à la CI_{90} de virus mutés, ce qui augmente l'efficacité virologique. En raison de la variabilité de ces effets, les posologies optimales sont à déterminer et le rôle du suivi thérapeutique pharmacologique est important. Cependant, ces associations nécessitent de surveiller l'apparition d'effets indésirables, particulièrement avec l'indinavir pour lequel la fréquence de la sécheresse des téguments et des lithiases urinaires est plus importante lorsqu'il est associé au ritonavir [23].

Les principales associations utilisées, ainsi que les concentrations obtenues, sont résumées dans le tableau 8-IV.

Associations d'IP

Dans certaines situations d'échec thérapeutique ou de toxicité, le clinicien peut être amené à associer plusieurs IP à une faible dose de ritonavir, ce qui permet d'obtenir des concentrations plus élevées des IP associés et d'améliorer l'efficacité sur des virus résistants. La plupart des associations d'IP sont proposées en association au ritonavir. Cependant, certaines de ces associations n'ont pas été validées et les interactions possibles entre IP ne sont pas toujours prévisibles [24, 25]. La réalisation précoce des dosages plasmatiques des IP et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées. L'optimisation des concentrations peut s'effectuer soit en augmentant la posologie du ritonavir additionnel (+100 mg/prise) pour antagoniser l'effet inducteur des IP, soit en augmentant la posologie de l'IP associé dont la concentration a été diminuée par l'interaction. Chez les patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement, les concentrations mesurées doivent être interprétées avec les tests de résistance.

L'interaction entre l'amprénavir (600 mg \times 2/j) et le lopinavir/r (400 mg/100 mg \times 2/j) est la plus décrite et nécessite l'addition de ritonavir (100 mg \times 2/j) chez les malades en échec virologique (essai PUZZLE 1-ANRS 104 entre autres [25, 26]). Les résultats récents de l'essai BI 1182.51 montrent que les propriétés inductrices du tipranavir sont telles qu'il diminue de façon importante (> 50 p. 100) les concentrations des IP associées, même en présence de ritonavir [27].

La prescription d'associations de plusieurs IP ou d'une manière générale de nouveaux antirétroviraux doit être prudente, limitée à certains patients et doit faire l'objet d'un suivi pharmaco-virologique pour en interpréter l'efficacité compte tenu des interactions possibles et difficilement prévisibles [28] (<http://www.hiv-druginteractions.org>).

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. Une liste non exhaustive des principaux médicaments métabolisés par le CYP3A4 figure dans le tableau 8-V. Pour mémoire, citons les recommandations suivantes :

Tableau 8-V Substrats métabolisés totalement ou partiellement par le cytochrome P4503A, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses (* contre-indication)

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cardiovasculaires</i> Inhibiteurs calciques : – Dihydropyridines : amlodipine, félodipine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine – Autres : bépridil, diltiazem, vérapamil Autres cardiovasculaires : – Amiodarone, lidocaïne, quinidine • <i>Psychotropes</i> Alprazolam, midazolam, triazolam, diazépam, imipramine, amphétamines (dont ecstasy), buprénorphine • <i>Hypolipémiants</i> Atorvastatine, simvastatine* • <i>Anti-infectieux</i> Clarithromycine, érythromycine, clindamycine, dapsone Itraconazole, kétoconazole, miconazole Quinine, halofantrine, méfloquine • <i>Immunosuppresseurs</i> Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus • <i>Anticancéreux</i> Cyclophosphamide, docétaxel, navelbine, paclitaxel, vinblastine, vincristine, tamoxifène • <i>Hormones</i> Corticostéroïdes, éthinyloestradiol, progestérone, testostérone • <i>Autres</i> Astémizole*, carbamazépine, cisapride*, dihydroergotamine*, fentanyl, sildénafil, trétinoïde, warfarine et autres anticoagulants oraux

– les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la terfénadine (retirée du marché en France) compte tenu du risque de torsades de pointes 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, cérovastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche, l'association avec la pravastatine, non métabolisée par le CYP3A4, est possible ;

– les associations d'IP avec certains antipaludéens tels que la quinine, la méfloquine et l'halofantrine qui sont des substrats du CYP3A et ont des effets indésirables, sont à éviter. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG.

- L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations :

- d'éthinyloestradiol pouvant diminuer l'efficacité de la contraception orale ;

- de méthadone avec le risque de survenue de syndrome de sevrage ; un suivi thérapeutique adapté est conseillé.

Effet de certains médicaments sur les IP

L'association d'IP avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs puissants peut entraîner des modifications de concentrations et d'exposition qui rendent l'IP inefficace ou mal toléré. Ainsi, l'administration de

rifampicine est contre-indiquée avec les IP non associés au ritonavir, car la diminution de leur concentration est telle qu'elle devient inférieure à la CI_{90} (voir Chapitre 16). Les associations avec la rifabutine ou les anti-épileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique. Les antifongiques et les macrolides ont des propriétés inhibitrices du CYP3A et augmentent les concentrations des IP associées, justifiant là encore un suivi thérapeutique.

La revue exhaustive des interactions décrites dans la littérature ou les dossiers d'enregistrement est disponible dans l'ouvrage de Dariosecq et al. [28] et sur le site internet <http://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 pharmacologique.
- Le suivi thérapeutique pharmacologique des IP et des INN est recommandé dans certaines situations (voir ci-dessous).
- Les médicaments associés (anti-infectieux, anti-épileptiques, méthadone...) peuvent également relever d'un suivi thérapeutique pharmacologique.

Indications

Initiation du traitement

La réalisation d'un dosage précoce est recommandée dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et de diminuer la toxicité :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue entre IP et INN et dans les multithérapies complexes comportant plusieurs IP associés avec ou sans INN ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez le patient âgé, en particulier s'il présente des signes de diminution de la fonction hépatique ou rénale,
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez la femme enceinte ;
- en cas d'infections opportunistes (tuberculose, mycobactériose, etc., voir Chapitre 16) traitées par des molécules avec lesquelles des interactions sont prévisibles (rifampicine, rifabutine...);
- 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 permettre de renforcer l'efficacité antivirale sans changer le traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique.

En cas d'échec virologique durable, ou chez les patients prétraités et susceptibles d'être infectés par des virus multirésistants, la réalisation d'un dosage systématique permet d'augmenter la posologie afin d'atteindre une concentration résiduelle dans la zone la plus élevée des fourchettes thérapeutiques et d'augmenter le quotient inhibiteur.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité aiguë (par exemple, troubles neuropsychiques et éfavirenz, cytolyse hépatique et névirapine, éfavirenz ou IP, sécheresse cutanée et indinavir). À long terme, des concentrations trop élevées pourraient entraîner plus fréquemment des désordres métaboliques [29].

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la Cmax) pourra être effectué en plus de la Cmin, lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. L'interprétation sera fonction de la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

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

La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation.

Dosage et contrôle de qualité

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

Les dosages des INN et IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le 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. 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 étant classiquement codifiés BHN120. La procédure d'inscription à la nomenclature est en cours.

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

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'un lot à l'autre ;
- la participation à un contrôle de qualité externe [30].

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des IN est disponible dans un laboratoire à visée de recherche [6]. L'intérêt clinique de ces dosages doit être évalué.

Interprétation pluridisciplinaire

Il faut souligner que l'interprétation des dosages plasmatiques ne doit pas se faire de façon isolée, mais au contraire dans le cadre d'un staff pluridisciplinaire (clinicien, virologue, pharmacologue).

Le tableau 8-VI résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage. Ces concentrations ont été déterminées à partir des concentrations mesurées dans les essais cliniques aux posologies recommandées et de la CI_{50} ou CI_{90} [1, 3, 31-33]. Les valeurs hautes de certaines concentra-

Tableau 8-VI Zone de concentrations plasmatiques résiduelles des INN et IP habituellement efficaces sur virus sensible et bien tolérées

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles (ng/ml)
Amprénavir	375-3 000
Atazanavir	200-1 000
Indinavir	150-800
Lopinavir/r	3 000-8 000 (concentration lopinavir)
Nelfinavir	1 000-4 000
Saquinavir	200-4000
Éfavirenz	1 100-4 000
Névirapine	3 000-8 000

tions d'IP (amprénavir, atazanavir, indinavir et saquinavir) ne peuvent être obtenues qu'avec l'addition de ritonavir et améliorent la puissance antirétrovirale sur des virus résistants.

Abréviations

- *AUC* : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ; reflète l'exposition au médicament.
- *CI* : concentration inhibitrice ; CI_{50} , CI_{90} , CI_{95} : concentrations qui inhibent in vitro respectivement 50, 90 ou 95 p. 100 de la réplication virale. Elle est d'autant plus élevée que le virus est résistant (apparition de mutations). En pratique, sa détermination est complexe et non standardisée.
- *C_{max}* : concentration maximale.
- *C_{min}* : concentration résiduelle mesurée avant la prise du médicament (peut être légèrement différente de la concentration minimale si l'absorption est lente).
- *CYP* : cytochrome P450 ; le CYP3A4 est quantitativement le plus important aux niveaux hépatique et intestinal.
- *T_{max}* : temps après la prise d'un médicament correspondant à la concentration maximale.

Points forts

- L'association d'un IP avec une faible dose de ritonavir permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles.
- En 2004, la grande majorité des médecins prescrivent des inhibiteurs de protéase potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r).
- La mesure de la concentration plasmatique des IP et des INN est disponible dans de nombreux laboratoires hospitaliers français avec des disparités d'utilisation selon les équipes cliniques.
- La mesure de la concentration résiduelle (*C_{min}*) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. Elle ne concerne que les INN et les IP.
- Chez les patients en situation d'échec, une analyse des concentrations des INN ou des IP sera réalisée afin, si besoin, d'adapter les posologies pour optimiser le traitement.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *le dosage plasmatique des INN et des IP dans les situations suivantes : échecs, effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (notamment pour les combinaisons IP + INN ou 2 IP), traitement de la co-infection par le VHC, femme enceinte sous IP au 3^e trimestre de grossesse ;*
- *compte tenu de la large utilisation des IP/r, de promouvoir des études de phase IV afin de juger de la tolérance des IP/r à moyen et long terme.*

BIBLIOGRAPHIE

(Les informations issues des résumés des caractéristiques du produit [RCP] des médicaments ne sont pas référencées.)

1. BACK DJ, KHOO SH, GIBBONS SE 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. AARNOUTSE RE, SCHAPIRO JM, BOUCHER CAB et al. Therapeutic drug monitoring : an aid to optimising response to antiretroviral drugs ? *Drugs*, 2003, *63* : 741-753.
4. ANDERSON PL, KAKUDA TN, LICHTENSTEIN KA. The cellular pharmacology of nucleoside- and nucleotide-analogue reverse transcriptase inhibitors and its relationship to clinical toxicities. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 743-753.
5. FLETCHER CV, KAWLE SP, KAKUDA TN et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationship in HIV-infected persons. *AIDS* 2000, *14* : 2137-2144.
6. BECHER F, LANDMAN R, MBOUP S. et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : 181-187.
7. ROSENBAACH KA, ALLISON R, NADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 686-692.
8. TABURET AM, PACI-BONAVENTURE S, PEYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, *42* : 1179-1191.
9. MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*, 2003, *35* : 99-106.
10. FELLAY J, MARZOLINI C, MEADE ER et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetic study. *Lancet*, 2002, *359* : 30-36.
11. HAAS DW, WU H, LI H et al. MDR1 gene polymorphism and phase 1 viral decay during HIV-1 infection. *J AIDS*, 2003, *34* : 295-298.
12. 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.
13. 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.
14. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, *47* : 594-600.
15. 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.
16. 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.

17. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, *38* : 41-57.
18. GERBER JG. Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*, 2000, *30* : S123-S129.
19. RAY A, OLSON L, FRIDLAND A. Role of purine nucleoside phosphorylase in drug interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 1089-1095.
20. KAUL S, BASSI K, DAMLE B et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 14-17 2003, Chicago.
21. TABURET AM, PIKETTY C, CHAZALLON C et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 2091-2096.
22. MOYLE GJ, BACK D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Medecine*, 2001, *2* : 105-113.
23. 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. 8th CROI, Chicago IL, 2001, résumé # 738.
24. FLETCHER CV, ACOSTA EP, CHENG H et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects : ACTG884. *AIDS*, 2000, *14* : 2495-2501.
25. TABURET AM, RAGUIN G, LE TIEC C et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir/ritonavir combination in heavily pretreated HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, *75* : 310-323.
26. RAGUIN G, CHÉNE G, MORAND-JOUBERT L et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir/ritonavir ± an additional ritonavir boost in HIV-infected patients in virologic failure. *Antivir Ther*, 2004, sous presse
27. LEITH J, WALMSLEY S, KATLAMA C et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir : interim analysis of BI1182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome 2004, Résumé #34.
28. DARIOSECC JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2001, Paris, Doin, 2001.
29. GUTIEREZ F, PADILLA S, NAVARRO A et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J AIDS*, 2003, *33* : 594-600.
30. LEGRAND M, GOUJARD C, MENTRÉ F et al. Indinavir, nelfinavir and M8 metabolite concentrations in HIV-infected patients with sustained virological response on HAART. Société française de pharmacologie (SFP), Rennes, 2002, résumé #342.
31. ACOSTA E, JG GERBER. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002, *18* : 825-834.
32. ACOSTA E, KING JR. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2003, *36* : 373-377.
33. KURITZKES DR. Preventing and managing resistance in the clinical setting. *J AIDS*, 2003, *34* : S103-S110.

Complications des traitements antirétroviraux

L'utilisation prolongée des médicaments antirétroviraux expose à des effets indésirables à moyen et long terme, même si le rapport bénéfice/risque reste très en faveur des traitements.

Les principaux effets actuellement identifiés sont le syndrome lipodystrophique, les anomalies glucido-lipidiques et leurs possibles conséquences hépatiques et 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 par le VIH elle-même, d'autres à un médicament spécifique, à une classe thérapeutique ou à des associations entre les classes. Souvent, ils dépendent du terrain génétique, de facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, état endocrinien) ou de facteurs associés (tabac, alcool...).

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie et l'efficacité des traitements par le biais d'une mauvaise observance mais également de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ceci explique les problématiques actuelles dans la réflexion sur les stratégies thérapeutiques : délai de mise en route des traitements, intérêt des traitements séquentiels, prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement des éléments immuno-virologiques mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaires.

S'il n'y a pas eu d'avancée majeure sur cette problématique depuis la précédente édition, un certain nombre de points ont pu être précisés : implication de certaines molécules ou classes thérapeutiques dans l'apparition d'une lipodystrophie que ce soit en terme d'anomalie morphologique ou d'induction de troubles glucido-lipidiques, données convergentes sur l'augmentation du risque cardiovasculaire liée à l'usage des antirétroviraux.

Ces données justifient qu'un effort substantiel soit réalisé pour prendre en compte ces effets indésirables et les facteurs de risque cardiovasculaires qui doivent faire l'objet d'une prévention énergique. Malheureusement, les difficultés actuelles vécues au quotidien par les équipes hospitalières rendent difficile l'organisation des consultations anti-tabac, les consultations métaboliques...

ANOMALIES DE RÉPARTITION DES GRAISSES

Définition

Les anomalies regroupées sous le terme de lipodystrophie associent :

- une *fonte adipeuse* ou *lipo-atrophie* située plus volontiers au niveau des membres avec visualisation anormale des muscles et des veines périphériques, des fesses et du visage (aspect émacié caractéristique) ;
- une *accumulation du tissu adipeux sous-cutané* ou *lipo-hypertrophie* 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 peut s'observer dans le tissu périviscéral intra-abdominal induisant parfois des troubles fonctionnels digestifs. Il existe alors une augmentation du rapport entre le tissu adipeux abdominal profond et le tissu adipeux sous-cutané.

Les deux formes peuvent s'observer de manière isolée ou coexister chez une même personne.

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, l'ancienneté de l'infection par le VIH, le rapport taille/hanche, le taux de HDL-cholestérol, 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 évaluer les interventions thérapeutiques et permettre de comparer des études entre elles.

Épidémiologie

L'évaluation précise de la prévalence et de l'incidence des différentes formes de lipodystrophie se heurte à une absence flagrante d'homogénéité dans les études. Cette absence d'homogénéité concerne les critères diagnostiques utilisés (évaluation médecin, patients ; évaluation perte ou gain de graisse dans l'ensemble des territoires ; évaluation séparée ou regroupée de chaque territoire...).

Compte tenu de ces remarques, les principales études transversales révèlent une prévalence variant de 30 à 62 p. 100 pour la présence d'au moins une manifestation de lipodystrophie, de 22 à 38 p. 100 pour la prévalence d'au moins un signe de lipo-atrophie et de 18 à 45 p. 100 pour la prévalence de l'hypertrophie tronculaire. Cette dernière serait plus importante chez les femmes.

Les *données d'incidence* souffrent des mêmes difficultés d'interprétation auxquelles s'ajoutent des durées d'études variables (1 à 2 ans).

La cohorte « Primo » retrouve une incidence cumulée de lipodystrophie de 5 p. 100 à 6 mois, de 9 p. 100 à 12 mois et de 26 p. 100 à 24 mois chez des patients traités par trithérapie au cours d'une primo-infection.

D'autres études d'incidence à un font état de données variant de 7 à 21 p. 100 pour les atrophies, de 9 à 33 p. 100 pour les hypertrophies et

de 20 à 27 p. 100 pour la présence d'au moins une manifestation de lipodystrophie, en sachant que ces données sont dépendantes du sexe.

Physiopathologie

De nombreux facteurs favorisent l'apparition d'une lipodystrophie. La fréquence de la lipodystrophie augmente avec l'âge. Le sexe féminin, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux sont le plus souvent retrouvés. Certains traitements sont à l'origine d'un risque plus élevé de survenue d'une lipodystrophie.

Ainsi, parmi les données observationnelles recueillies, il existe une augmentation du risque de lipo-atrophie sous traitement par la stavudine (d4T) et du risque d'obésité tronculaire sous traitement par inhibiteur de protéase (IP). En réalité, il existe probablement une hiérarchie des risques au sein des inhibiteurs nucléosidiques (IN) et au sein des IP mais dont l'imputabilité est complexe à définir du fait de l'utilisation combinée de ces molécules entre elles.

La lipodystrophie est probablement la conséquence de l'effet synergique de plusieurs classes médicamenteuses car certains IP inhibent la différenciation adipocytaire et induisent une résistance à l'insuline alors que certains IN induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. La différence de sensibilité des adipocytes périphériques et centraux à ces molécules pourrait expliquer en partie la redistribution des graisses en sachant que d'autres mécanismes sont probablement en cause.

Prise en charge des patients

Les patients doivent être informés par un médecin averti du risque de modification du schéma corporel sous traitement. En effet, cette modification est la première cause d'interruption volontaire de traitement après la première année. C'est la raison pour laquelle l'information des patients est essentielle à réaliser pour anticiper les problèmes d'adhésion thérapeutique et proposer des mesures préventives.

L'*examen clinique* est essentiel pour évaluer 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 tomodensitométrique en L4, couplée à un procédé d'analyse d'images, permet la mesure quantitative de la surface du tissu adipeux sous-cutané abdominal ou du tissu adipeux périsvical. Le DEXA-scan permet une évaluation fiable de la répartition segmentaire des graisses de l'organisme, mais ne permet pas de différencier graisse viscérale et graisse sous-cutanée. L'IRM corps entier, couplée à une analyse d'images, serait le procédé le plus performant, permettant la mesure des volumes et de la répartition des graisses, mais se heurte à un problème de disponibilité. 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.

Hypertrophie tronculaire

L'hypertrophie tronculaire relève d'abord de règles hygiéno-diététiques au mieux par le biais d'une consultation diététique : on conseillera un régime pauvre en sucres rapides et en graisses animales et la pratique d'exercice physique pluri-hebdomadaire de type endurance (jogging, natation, etc.).

Cette hypertrophie ainsi que l'adipomastie étant plutôt attribuées aux IP, il est possible de les substituer en particulier par la névirapine ou l'abacavir lorsque cela est possible.

L'hormone de croissance n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication et n'est donc pas recommandée.

L'accumulation grasseuse peut faire l'objet d'un remodelage par une technique de lipo-aspiration. Lorsque l'accumulation grasseuse est importante, le traitement est identique à celui de la chirurgie plastique classique de l'obésité (plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, lipo-aspiration, dermolipectomie). Il est indispensable d'avertir le patient que le risque de récurrence est a priori plus important que dans la population générale.

Lipo-atrophie

Elle est plus volontiers associée aux inhibiteurs nucléosidiques (dérivés de la thymidine) et en particulier à la d4T. Seule la substitution de la d4T par l'abacavir a permis d'observer, dans une étude comparative (étude MITOX), une amélioration significative des lipodystrophies périphériques évaluées par DEXA, mais sans bénéfice réel perçu par les patients après deux ans de suivi. Une autre étude comparant le ténofovir à la d4T, associé à 3TC et éfavirenz chez des patients naïfs a montré une fréquence inférieure de survenue d'une lipodystrophie évaluée cliniquement (1 p. 100 versus 12 p. 100 à 48 semaines), et un gain significatif de masse adipeuse évaluée par DEXA au niveau des membres dans le bras ténofovir (+3 kg versus +0,5).

De la même manière, la comparaison de la FTC à la d4T a montré une augmentation significative du poids, du BMI ainsi qu'une stabilité du rapport taille sur hanche dans le bras FTC alors qu'il était augmenté significativement dans le bras d4T.

Ces données justifient de tenter de substituer la d4T au profit de l'abacavir et peut-être du ténofovir ou de la FTC en cas de lipo-atrophie, si l'efficacité virologique ne s'en trouve pas compromise.

L'utilisation d'association ne comprenant pas d'inhibiteurs nucléosidiques est en cours d'évaluation.

Aucune régression des lipo-atrophies n'a pu être observée lors de l'interruption des traitements antirétroviraux.

Aucune thérapeutique adjuvante n'a fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de stéroïdes anabolisants présente le risque de voir augmen-

ter l'obésité tronculaire. Les thiazolidinediones, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant un effet sur les facteurs de transcription activés par l'insuline et donc sur la différenciation adipocytaire, pourraient avoir un effet bénéfique sur les lipo-atrophies. Il n'y aurait pas d'interaction pharmacocinétique théorique avec les inhibiteurs de protéase.

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt des glitazones dans la prise en charge de la lipodystrophie, dont deux études ouvertes sans groupe témoin et trois études randomisées en double aveugle

Les études varient suivant le produit étudié (rosiglitazone ou pioglitazone) et le critère d'inclusion (insulino-résistance, lipo-atrophie ou les deux), la durée (de 6 semaines à un an), le critère de jugement et la taille de l'étude avec une seule étude portant sur plus de 30 sujets.

Aucun bénéfice de cette approche n'a été à ce jour clairement démontré dans une étude randomisée en double aveugle de taille raisonnable. Toutefois, dans l'étude de Carr, on constate :

- d'une part, à 6 mois un bénéfice du traitement par rosiglitazone chez les sujets ne recevant ni AZT ni d4T (augmentation de la graisse mesurée dans les membres inférieurs de 0,5 kg versus 0,2 kg) ;

- d'autre part, un déséquilibre du nombre de patients recevant de la d4T (53 p. 100 versus 29 p. 100).

Ceci suggère que les glitazones pourraient être utiles dans le traitement de la lipo-atrophie, chez les sujets ne recevant plus de d4T et/ou d'AZT et qu'une telle stratégie pourrait s'avérer intéressante si les études en cours validaient ces premiers résultats. Une étude française (ANRS 113 Lipiot), randomisée en double aveugle, de taille comparable à celle de Carr, évaluant le rôle de la pioglitazone est en cours, les résultats étant attendus pour 2005.

Des interventions réparatrices sont possibles dans la prise en charge des lipo-atrophies du visage, en particulier des régions jugale et temporale.

- Autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure ou technique de Coleman.

Il s'agit de prélever chez le patient du tissu adipeux normal ou excédentaire qui sera, après traitement spécifique, réinjecté dans les zones atrophiées au cours d'une intervention chirurgicale, sous anesthésie locale ou générale. Elle nécessite une quantité suffisante de tissus graisseux à prélever lorsque l'on souhaite réinjecter les zones atrophiées du visage.

L'acte chirurgical est inscrit à la nomenclature générale des actes professionnels, permettant sa prise en charge par l'Assurance maladie.

L'autogreffe adipeuse permet de remplacer localement un tissu graisseux manquant par un tissu provenant du même individu. Il n'y a donc pas de risque d'allergie ou d'intolérance. Les volumes prélevés peuvent être importants et il est possible de « retoucher » dans le sens d'un ajout ou d'un retrait. En revanche, cette technique nécessite une hospitalisation et le plus souvent une anesthésie générale. Parfois, la quantité de tissu adipeux « prélevable » est insuffisante et le nombre de praticiens connaissant la technique reste très insuffisant. L'expérience acquise chez les patients infectés par le VIH montre que cette technique donne satisfaction à la majorité des patients et que le comblement se maintient au-delà d'un an. Comme tout acte chirurgical, des complications locales sont possibles.

- Produits de comblement.

De nombreux produits de comblement biodégradables ou non existent. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par injections intradermiques du produit qui provoquent 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 sont autorisés dans le comblement des rides.

Cette technique de comblement a l'avantage de la simplicité, autorisant la réalisation du geste au cabinet d'un praticien expérimenté. Les injections peuvent être faites sans anesthésie ou avec une anesthésie locale. En revanche, les produits n'ont pas d'indication réglementaire. Ils nécessitent des injections itératives pour les produits résorbables et la tolérance à long terme est incertaine pour les produits non résorbables.

Seul le Newfill® des laboratoires Dermik a obtenu récemment une extension de marquage CE dans le traitement des lipodystrophies faciales dues aux traitements antirétroviraux. Son dossier de demande de remboursement par l'Assurance maladie est en cours d'évaluation par les autorités compétentes. Le nombre limité de médecins pratiquant cette technique explique en partie les délais trop longs des rendez-vous.

TROUBLES MÉTABOLIQUES

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. Elles sont souvent associées aux anomalies de répartition des graisses, réalisant un syndrome métabolique.

Anomalies du métabolisme glucidique

Épidémiologie

Vingt-sept à 30 p. 100 des patients traités présentent une anomalie de la tolérance au glucose et plus de 40 p. 100 ont un hyperinsulinisme risquant d'évoluer vers un diabète. Cinq à 10 p. 100 développent un diabète de type 2. Celui-ci peut varier dans le temps et devenir plus ou moins transitoirement insulino-nécessitant. L'âge, l'obésité tronculaire, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques 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 lipo-atrophie ou une

lipo-hypertrophie. L'indinavir est celui qui induit le plus de résistance à l'insuline. L'atazanavir aurait un effet moindre sur l'insulino-résistance.

Diagnostic

Il repose sur la mesure de la glycémie à jeun. La mesure de l'insulinémie à jeun permet de rechercher une résistance à l'insuline. La mesure de la réponse à une charge orale en glucose, peu réalisée en pratique, est réservée aux protocoles de recherche mais devrait être plus régulièrement utilisée dans le suivi habituel (Tableau 9-I). 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.

Tableau 9-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 ⁽¹⁾ $> 3,5$
Intolérance au glucose et/ou hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun (12 h) $> 6,1$ et < 7 mmol/l <i>et/ou</i> Glycémie post-charge (75 g) à 2 h $\geq 7,8$ 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 \times insulinémie (à jeun)/22,5.

Prise en charge du diabète sucré

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

Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Dans tous les cas, il est conseillé de diminuer la consommation de sucres rapides et d'acides gras saturés et d'augmenter la consommation de fibres. L'exercice physique n'a d'effet sur le métabolisme glucidique que s'il est régulier (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 néoglucogénèse et en augmentant la captation périphérique du glucose. Elle est le traitement de choix du diabète de type 2 chez le patient VIH et réduirait l'adiposité viscérale. Les risques potentiels d'acidose lactique semblent modestes si les contre-indications et les précautions d'emploi sont respectés (surveillance de la créatininémie, du taux de bicarbonates et éventuellement des lactates...).

Les nouveaux médicaments hypoglycémisants, ou insulino-sensibilisateurs, tels que la rosiglitazone et la pioglitazone, semblent prometteurs. Au cas où l'HbA_{1c} reste supérieure à 7 p. 100, une prise en charge en milieu spécialisé est préconisée.

Anomalies du métabolisme lipidique

Épidémiologie

Quinze à 70 p. 100 des patients ont une hypertriglycéridémie (TG > 2 g/l) et 20 à 50 p. 100 une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/l, soit 4,1 mmol/l) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/l, soit 0,9 mmol/l). L'âge, l'existence d'un diabète, l'obésité tronculaire, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies lipidiques sont des facteurs de risque de survenue d'une hyperlipidémie. L'hyperlipidémie est plus fréquente chez les patients ayant une obésité tronculaire

Plusieurs 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). Certains traitements favorisent ou induisent une hypertriglycéridémie (ritonavir à pleine dose en particulier). L'hypercholestérolémie est moins bien expliquée, excepté l'hypercholestérolémie d'« accompagnement » des grandes hypertriglycéridémies.

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 comprendra une mesure du HDL- et du LDL-cholestérol. Les autres explorations plus précises du profil lipidique n'ont pas d'intérêt en routine. S'il existe une anomalie, le bilan doit être répété régulièrement si un traitement spécifique a été mis en place. Une cause secondaire doit être recherchée : diabète, hypothyroïdie, abus d'alcool, maladie hépatique obstructive, insuffisance rénale chronique, hypogonadisme et drogues augmentant le LDL-cholestérol (progestérone, stéroïdes anabolisants et corticostéroïdes).

Prise en charge thérapeutique (Tableau 9-II et 9-III)

Mesures hygiénodiététiques

Quelle que soit la situation clinique, il faut toujours commencer par des conseils d'hygiène de vie, notamment lutter avec vigueur contre le tabagisme. Les substituts nicotiniques (patch et/ou gomme) doivent être largement prescrits au mieux au cours d'un suivi en consultation spécialisée de sevrage tabagique. En effet le sur-risque vasculaire représenté par le tabac est au moins 3 fois plus important que celui lié à l'hyperlipémie.

L'activité physique doit être encouragée, le poids surveillé, la consommation de boissons alcoolisées limitées ainsi que l'apport glucido-lipidique, surtout s'il existe une hypertriglycéridémie. Des études récentes tendent à montrer que l'exercice physique régulier chez les patients infectés par le VIH améliore les paramètres métaboliques (glycémie et anomalies lipidiques) et réduit les signes de lipodystrophie. En cas d'obésité, il est nécessaire d'entreprendre un régime hypocalorique après un entretien diététique approfondi. Le régime alimentaire (modifi-

Tableau 9-II Proposition de niveaux d'intervention pour les troubles métaboliques

Triglycérides	< 2 g/l > 2 g/l > 10 g/l ou HDL-C < 0,35 g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Fibrates
Cholestérol	LDL-C > 1,60 g/l LDL-C > 1,30 g/l HDL-C < 0,35 g/l	Statines Statines si facteur de risque associé Fibrates
Glucose	< 1,10 g/l Entre 1,10 g et 1,26 g/l Entre 1,26 et 1,40 g/l > 1,40 g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Metformine Avis d'un spécialiste

Tableau 9-III Valeurs du LDL-cholestérol (valeurs exprimées en g/l [mmol/l]), décision du niveau d'intervention : critères ANAES-ANDEM

Situation	Traitement diététique		Traitement médicamenteux	
	Valeur d'instauration	Valeur cible	Valeur d'instauration	Valeur cible
Prévention primaire H < 45 ans ou F non ménopausée Sans FR	> 2,20 (5,7)	< 1,60 (4,1)	Pas d'indication	
Prévention primaire H < 45 ans ou F non ménopausée Sans FR Échec diététique			> 2,20 (5,7) après diététique 6 mois	< 1,60 (4,1) après diététique 6 mois
Prévention primaire Un FR	> 1,60 (4,1)	< 1,60 (4,1)	> 1,9 (4,9)	< 1,60 (4,1)
Prévention primaire Deux FR	> 1,30 (3,4)	< 1,30 (3,4)	> 1,60 (4,1)	< 1,30 (3,4)
Prévention secondaire	> 1,30 (3,4)	< 1,00 (2,6)	> 1,30 (3,4) après diététique 3 mois	< 1,00 (2,6)

FR : facteurs de risque.

cations des habitudes alimentaires, régime hypocalorique) et l'activité physique (au moins 3 heures par semaine) permettent également de réduire l'hypertriglycéridémie

Traitement médicamenteux

Il ne se conçoit que accompagné des mesures hygiéno-diététiques.

- En cas d'augmentation isolée ou combinée du LDL-cholestérol, le traitement de choix est une statine. Le traitement médicamenteux de la

dyslipidémie par une statine chez le patient infecté par le VIH doit être surveillé en raison de l'interaction des statines avec le cytochrome P450 3A4 et le risque d'interactions médicamenteuses potentiellement mortelles avec les antiprotéases (inhibition du CYP450 3A4). Seule la pravastatine (Vasten[®], Elisor[®]) et la fluvastatine (Lexol[®], Fractal[®]) sont recommandées en débutant à faible dose. L'atorvastatine faible dose (Tahor[®] 10 mg/j) peut être utilisée avec précaution.

- En *prévention primaire*, en l'absence d'antécédent de maladie coronaire ou vasculaire, les statines doivent être prescrites en respectant les recommandations préconisées dans la population générale. Une surveillance régulière des enzymes musculaires et hépatiques (CPK, ASAT, ALAT) devra être réalisée (tous les 3-6 mois) après initiation du traitement hypolipémiant.

- En cas d'*hypertriglycémie isolée importante* (> 10 g/l, risque pancréatique) un traitement par fibrates s'impose (fénofibrate [Lipanthyl[®]] ou gemfibrozil [Lipur[®]]). Il sera institué en surveillant le bilan hépatique et les enzymes musculaires régulièrement en raison du risque possible de rhabdomyolyse en dépit de l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux.

Si l'hypertriglycémie est comprise entre 2 et 10 g/l, le traitement par fibrate se discutera en fonction de l'existence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires. Le bésafibrate, le gemfibrozil et le fénofibrate ont été testés chez les patients infectés par le VIH présentant une hypertriglycémie isolée ou combinée avec une bonne tolérance et une efficacité paraissant moindre par rapport à la population générale. Plusieurs huiles de poissons (type acide gras oméga 3) permettraient de réduire l'élévation isolée des triglycérides sanguins ; des études sont en cours chez le patient infecté par le VIH.

L'association fibrate-statine n'est pas recommandée en 1^{re} intention en raison de sa toxicité potentielle importante (rhabdomyolyse, hépatite).

- *Modifications du traitement antirétroviral* : la substitution du ritonavir pleine dose ou de l'indinavir par l'amprénavir, le nelfinavir ou la névirapine semble améliorer le profil lipidique, La substitution du nelfinavir par l'atazanavir lorsque la combinaison de nucléosides était d4T/3TC montre une baisse du taux de cholestérol et des triglycérides sous atazanavir. L'essai comparant l'atazanavir « boosté » par le ritonavir au lopinavir chez des patients prétraités montre une diminution significative du taux de cholestérol total et des triglycérides chez les patients traités par atazanavir/ritonavir alors que ces paramètres augmentent dans le bras lopinavir. La substitution de la d4T par le ténofovir peut permettre d'obtenir une baisse significative du taux de cholestérol et de triglycérides par rapports aux valeurs antérieures. Lorsque l'on compare, chez des patients naïfs de traitement, l'association ténofovir/ddl/éfavirenz versus d4T/ddl/éfavirenz, le taux de triglycérides reste stable et le taux de LDL-cholestérol augmente de manière moins importante chez les patients traités par ténofovir. De la même manière, l'utilisation de la combinaison ddl/éfavirenz/FTC entraîne un taux de triglycérides plus bas et un taux de HDL-cholestérol plus élevé comparé à la combinaison ddl/éfavirenz/d4T. Ce type de stratégie peut donc être tentée sous réserve de ne pas compromettre l'efficacité virologique du traitement.

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'identification relativement récente d'un « sur-risque » cardiovasculaire probablement lié à la conjugaison de divers facteurs de risque dont le tabagisme et les troubles métaboliques (glycémiques et lipidiques) dans une population « vieillissante » fait craindre une augmentation de la prévalence des événements cardiovasculaires, en particulier coronaires aigus, chez les patients infectés par le VIH dans les années à venir. Il est donc indispensable que le risque cardiovasculaire de chaque patient soit évalué avant l'initiation et pendant la durée d'un traitement antirétroviral comme au cours de toute maladie chronique.

La prévention du risque cardiovasculaire, en particulier par l'arrêt du tabac, est un élément capital. La prise en charge doit être globale et concerner les facteurs de risque dans leur totalité sous peine de voir survenir des échecs de stratégies de prévention.

Hypertension artérielle

L'incidence de l'HTA est estimée dans une étude récente à 21 p. 100 chez les patients sous HAART contre 13 p. 100 chez les patients infectés par le VIH sans HAART ($p = 0,20$). Sattler et al. ont retrouvé une incidence plus élevée d'hypertension artérielle chez les patients infectés par le VIH avec lipodystrophie par rapport aux patients sans lipodystrophie (74 p. 100 versus 48 p. 100, $p = 0,01$). Là encore, les liens entre insulino-résistance, syndrome métabolique et HTA sont au premier plan. Il est nécessaire de traiter l'HTA des patients infectés par le VIH selon les mêmes recommandations que dans la population générale (Joint National Committee VII).

Facteurs de risque cardiovasculaires spécifiques chez le patient infecté par le VIH

Les facteurs de risque « classiques » comme le tabac, l'âge, le surpoids, les antécédents familiaux sont retrouvés chez les patients VIH de la même manière que ceux existant dans la population générale avec toutefois un tabagisme actif qui semble plus important. Dans l'étude prospective DAD, 56 p. 100 des patients étaient des fumeurs actifs ou sevrés, 2,8 p. 100 étaient diabétiques, 7,2 p. 100 hypertendus et 46 p. 100 présentaient une dyslipidémie définie par les critères du National Cholesterol Education Program III.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés. Ainsi, la présence d'une dysfonction endothéliale, le rôle de l'infection et de l'inflammation chronique et les troubles de l'hémostase favorisent, en synergie avec les autres facteurs de risque, la survenue d'événements cardiovasculaires.

Incidence de la maladie coronaire dans la population VIH

Les premiers cas cliniques isolés d'infarctus du myocarde, chez des patients traités par antiprotéase, ont été rapportés en 1998. Les études

épidémiologiques récentes (Tableau 9-IV) ont montré que l'incidence de l'infarctus du myocarde est plus élevée dans la population VIH que dans la population générale. En ce qui concerne le traitement antirétroviral, il est maintenant admis que c'est la durée d'exposition au traitement, et en particulier aux antiprotéases, qui est responsable de ce sur-risque cardiovasculaire, entraînant une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde. Dans l'étude DAD, l'hypercholestérolémie (RR 1,16), l'hypertriglycéridémie (RR 1,39), la présence d'un diabète (RR 2,35) étaient aussi des facteurs indépendants de risque d'infarctus du myocarde, de même que l'âge, le sexe et le tabagisme.

Tableau 9-IV Études épidémiologiques : événements cardiovasculaires et inhibiteurs de protéase

Études Période d'observation	Nbre VIH+	Nbre événements CV	Nbre IP	Durée IP+ (mois)	IP+ versus IP-
Bozzette, base de données, 1993-2001	36 766	1 207 (Admissions pour cause CV)	15 296	16	Pas de différence IP+ vs IP- HR 1,23 p = 0,57
Klein, base de données, 1996-2001	4 159	47 (IDM)	2 633	32	Pas de différence IP+ vs IP- 6,2 vs 6,7 événements CV pour 1 000 PA
Holmberg, base de données, 1993-2002	5 672	21 (IDM)	3 247	42	Risque augmenté IP+ vs IP- OR 7,1 (95 p. 100 CI 1,6-44,3)
DAD, prospective, 1999-2002	23 468	129 (IDM)	15 723	30	RR augmenté de 26 p. 100 par année d'exposition aux IP
Mary-Krause, base de données avec validation, 1996-1999	34 976	60 (IDM)	21 906	34	SMR 3,6 IP > 30 mois vs 18 mois

CV : cardiovasculaire, IP : inhibiteurs de protéase, IDM : infarctus du myocarde, HR : *hazard ratio*, OR : odds-ratio, RR : risque relatif, SMR : *standard mortality ratio*.

Prise en charge

Un score de risque cardiovasculaire sera réalisé en identifiant les facteurs de risque cardiovasculaires connus : tabagisme, hypertension artérielle, obésité, diabète, antécédents familiaux précoce de coronaropathie. Ce dépistage doit conduire à une prévention active, médicamenteuse ou hygiéno-diététique, dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée.

Différents scores existent sur internet : sur le site internet de la National Heart, Lung and Blood Institute (<http://www.nhlbi.nih.gov>) pour Framingham et sur le site de l'International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (<http://www.CHD-taskforce.com>) pour PROCAM.

L'objectif principal est d'identifier, en prévention primaire, les patients à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire afin

d'intervenir médicalement en utilisant un traitement efficace ayant démontré son efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs) dans la population générale.

L'aspirine doit être prescrite en fonction du risque cardiovasculaire défini par le score de risque de Framingham. Une faible posologie est recommandée (75-325 mg/j) dans la population générale en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire. Tous les patients doivent bénéficier de la prescription d'aspirine sauf contre-indication (utiliser alors le clopidogrel)

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 0,35 g/l (0,9 mmol/l), quel que soit le sexe.

Facteur « protecteur »

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

ATTEINTE MITOCHONDRIALE ASSOCIÉE AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

La toxicité mitochondriale liée aux traitements antirétroviraux, et en particulier des IN, peut se présenter comme une toxicité d'organe et/ou une toxicité générale dont la forme ultime est l'acidose lactique.

Le mécanisme principal proposé est l'inhibition de l'ADN polymérase gamma par les IN avec dysfonctionnement mitochondrial. Cette inhibition induit une altération de la production d'ATP, de la régulation de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose. Tous les IN ne présentent pas le même potentiel de toxicité mitochondriale (que ce soit in vitro ou in vivo) et le ddC, la d4T et la ddl sont le plus souvent incriminés. L'association à de l'hydroxyurée majore la toxicité mitochondriale des IN ainsi que l'association ribavirine-ddl.

Les manifestations cliniques liées à ces atteintes mitochondriales peuvent être l'apparition d'une myopathie (plus souvent associée à l'AZT), une neuropathie périphérique (ddC,d4T,ddl) ou une pancréatite (plus particulièrement avec la ddl ou la d4T).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les IN.

L'augmentation de la production du lactate ne suffit pas à elle seule à expliquer l'acidose lactique car le lactate est normalement métabolisé par le foie. Il faut donc qu'il y ait une altération importante des hépatocytes pour provoquer cette augmentation anormale du taux de lactate dans le plasma.

Une stéatose microvésiculaire avec hépatomégalie est retrouvée lorsque l'oxydation anormale des acides gras libres entraîne une accumulation de graisses dans les cellules hépatiques.

Le tableau clinique de l'acidose lactique comprend souvent des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées...), conduisant rapidement à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillances multiviscérales (cardiaque, rénale ou hépatique ou neurologique...). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate (mesure artérielle) se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,35.

Des facteurs de risque ont pu être identifiés tels que le sexe féminin, la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre, la durée cumulée de l'exposition aux IN ainsi que la surcharge pondérale.

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement antirétroviral et le transfert en soins intensifs pour un traitement symptomatique.

Hyperlactatémie symptomatique

Elle est encore trop souvent méconnue. Une hyperlactatémie symptomatique peut survenir dans un contexte de lipo-atrophie et de dysfonctionnement hépatique.

Le tableau clinique peut comporter une perte de poids, une fatigue (fatigabilité à l'effort), des troubles digestifs à type de nausées et de douleurs abdominales, une augmentation des transaminases et du lactate, un aspect de vieillissement accéléré. Cette symptomatologie non spécifique (fatigue, troubles digestifs) doit alerter car elle n'apparaît pas lors de l'introduction d'une thérapeutique mais plusieurs mois ou années après.

Hyperlactatémie asymptomatique

Une hyperlactatémie asymptomatique peut être retrouvée chez les patients traités par analogue nucléosidique.

Jusqu'à 20 p. 100 des patients peuvent avoir un taux de lactate supérieur à la normale mais ces taux peuvent être variables sur des mesures

successives chez un même patient et se normalisent même le plus souvent au deuxième prélèvement pour la majorité des patients.

Quelques études prospectives montrent que la présence d'une hyperlactatémie chez un patient asymptomatique ne prédit pas la survenue d'une maladie symptomatique ultérieure.

La plupart des études montrent que la d4T est associée à une plus forte prévalence de ces hyperlactatémies asymptomatiques.

Conduite à tenir

Le dosage systématique du lactate dans le suivi des patients infectés par le VIH n'est pas recommandé. En effet, il a été démontré que sa valeur, à un moment donné, n'est pas prédictive de l'apparition ultérieure d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'une acidose lactique.

La mesure de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes n'est pas corrélée à la présence d'effets indésirables évocateurs d'une toxicité mitochondriale ; la mesure de l'ADN mitochondrial dans le tissu adipeux est plus performante (reliée à la lipo-atrophie) mais non utilisable en routine.

Le dosage du lactate doit être réalisé en cas de symptômes cliniques évoquant une hyperlactatémie. Ce dosage doit être fait sur sang veineux, à jeun, à distance d'un effort musculaire, de préférence sans garrot ; le prélèvement doit être fait sur un tube à fluorures et conservé dans la glace jusqu'à l'analyse qui doit être réalisée de préférence dans les 30 minutes. La mesure du pH artériel doit être systématiquement associée.

- *Si le taux de lactate est compris entre 2 et 5 mmol/l*, ce taux doit être contrôlé sur un second prélèvement ; une modification du traitement antirétroviral peut être envisagée en privilégiant, quand cela est possible, les inhibiteurs semblant induire moins de toxicité mitochondriale tels que l'abacavir, la 3TC, la FTC ou le ténofovir.

- *Si le taux de lactate est supérieur à 5 mmol/l*, il faut rechercher la présence d'une acidose métabolique (pH artériel inférieur à 7,35 mmol/l).

Si l'acidose lactique est confirmée, l'arrêt des traitements antirétroviraux s'impose. Après normalisation clinique et biologique, la réintroduction des antirétroviraux peut être envisagée en utilisant de préférence les nucléosidiques potentiellement moins inducteurs de toxicité mitochondriale ou éventuellement un traitement sans inhibiteur nucléosidique.

ANOMALIES OSSEUSES

Ostéoporose

Épidémiologie

La prévalence de l'ostéoporose (T-score < -2,5) est de 2 à 10 p. 100 chez les sujets infectés par le VIH, alors qu'elle est de 0 à 2 p. 100 dans la population générale d'âge et de sexe identiques. Une ostéopénie (T-score < -1) est observée chez 20 à 58 p. 100 des patients (10 p. 100 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 la maladie en termes d'ancienneté et de 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. La présence d'une ostéopénie est rapportée même chez des patients naïfs de traitement. En revanche, certains facteurs classiquement associés à l'ostéoporose, comme l'amaigrissement récent ou passé, l'alcool, l'hypogonadisme, l'immobilisation et le tabagisme ont été retrouvés fréquemment chez les patients infectés par le VIH.

Prise en charge

Il n'y a pas d'examen biologique utile à réaliser pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporose. 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).

Le dépistage systématique n'est pas recommandé, la prévalence étant insuffisante, mais un dépistage ciblé par ostéodensitométrie doit être proposé aux patients ayant plusieurs des facteurs de risque sus-cités.

Si le T-score est inférieur à $-2,5$, on discutera un traitement. 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. La carence en vitamine D doit être recherchée et supplémentée.

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 repose sur les bisphosphonates. On utilisera le Fosamax[®] ou l'Actonel[®], en respectant soigneusement 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/j) 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. L'intérêt d'un traitement par le bisphosphonate fait l'objet d'un essai thérapeutique.

Ostéonécroses

L'incidence des ostéonécroses, chez les patients porteur du VIH, est multipliée par 45 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. La prise de corticoïdes et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants.

Une étude observationnelle récente permet d'établir un lien entre la durée d'exposition aux HAART et le risque d'ostéonécrose. Dans la base de données hospitalières française sur l'infection à VIH (FHDH), 122 cas d'ostéonécroses ont été diagnostiqués parmi les 56 259 patients suivis entre janvier 1996 et décembre 2002. L'incidence observée était de 2,6 pour 10 000 patients-année chez les sujets ne recevant pas de HAART, de 3,8 pour des sujets exposés moins de 12 mois, 13,1 pour 10 000 patients-année pour des sujets exposés de 48 à 60 mois et de 17,5 pour des sujets exposés plus de 5 ans aux HAART. Cette association est significative et indépendante de l'âge, du sexe, du statut SIDA, de la durée de séropositivité connue et du nadir des CD4.

Il n'y a pas de spécificité de prise en charge par rapport aux ostéonécroses dans la population générale. Une plus grande vigilance s'impose chez les patients présentant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, si la radiographie est normale, la scintigraphie osseuse et l'IRM permettent de poser le diagnostic.

Abréviations

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

Points forts

- L'utilisation prolongée des antirétroviraux expose les patients à des effets indésirables à moyen et long terme, notamment au syndrome lipodystrophique et aux anomalies glucido-lipidiques.
- Certaines molécules antirétrovirales ont plus d'effets toxiques que d'autres. Ces effets indésirables sont variables en fonction des classes thérapeutiques utilisées et selon les molécules de la même classe.
- La toxicité mitochondriale induite par les IN est encore souvent méconnue. En cas de myopathies, de neuropathies périphériques, de fatigue, de troubles digestifs, il faut rechercher une hyperlactatémie.
- Les effets secondaires peuvent compromettre l'adhésion au traitement et être à l'origine de mutations de résistance et/ou d'échecs virologiques.
- Les complications des antirétroviraux ont des conséquences sur la qualité de vie et parfois sur la survie.

- Ces complications amènent à prendre en compte dans les choix thérapeutiques les antécédents métaboliques du patient et ses facteurs de risque cardiovasculaires. La décision de mise sous traitement se fait sur une analyse individualisée de la balance bénéfique/risque.
- Dès l'initiation du traitement, un bilan des risques cardiovasculaires est fait et il est réévalué tous les six mois.
- Les principaux moyens pour réduire les risques cardiovasculaires sont l'arrêt du tabac, le contrôle du surpoids, les mesures diététiques, l'exercice physique, le traitement du diabète, des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle, enfin la prévention médicamenteuse du risque thrombotique.
- Les stratégies d'interruption thérapeutique programmée visent à réduire la durée d'exposition aux antirétroviraux. Elles sont encore du domaine de la recherche clinique.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *l'arrêt du tabac. Compte tenu du risque majeur lié au tabac, il convient de proposer aux patients fumeurs une prise en charge spécialisée (consultation de tabacologie) ;*
- *de considérer la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires comme un élément fondamental de la prise en charge ;*
- *en présence d'une lipo-atrophie, de ne pas interrompre le traitement sauf lorsque l'efficacité virologique est compromise. Pour les patients atteints d'atrophie graisseuse du visage, il faut proposer, à ceux qui le souhaitent, une intervention réparatrice du visage (autogreffe de tissu adipeux, produit de comblement) ;*
- *en cas de lipo-hypertrophie, de remplacer l'IP, lorsque cela est possible, pour un IN ou un INN ;*
- *de réaliser le dosage des lactates en présence de signes cliniques même mineurs ;*
- *de notifier aux centres de pharmacovigilance tout accident vasculaire, notamment coronarien, survenu chez un patient traité par antirétroviraux.*

BIBLIOGRAPHIE

Anomalies cliniques de répartition des graisses

1. 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.
2. BACK D, GATTI G, FLETCHER C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet*, 2002, 359 : 1026-1031.

3. CALMY A, HIRSCHL B, HANS D. et al. Glitazones in lipodystrophy syndrome induced by highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 770-772.
4. CARON M, AUCLAIR M, STERLINGOT H et al. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*, 2003, *17* : 2437-2444.
4. CARR A, WORKMAN C, CAREY D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy : randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, *363* : 429-438.
5. 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.
6. COLLINS E, WAGNER C, WALMSLEY S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS*, 2000, *10* : 546-550.
7. 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.
8. GELATO MC, MYNARCIK DC, QUICK JL et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone : a pilot study. *J Acq Immune Defic Syndr*, 2002, *31* : 163-170.
9. GHARAKHANIAN S. The HIV-associated lipodystrophy syndrome : research, results, yet more questions. *AIDS*, 2001, *15* : 271-273.
10. 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.
11. GOUGEON ML, PENICAUD L, FROMENTY B et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antivir Ther*, 2004, *2* : 161-177.
12. HADIGAN C, YAWETZ S, THOMAS A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rosiglitazone for patients with HIV lipodystrophy. *Antiviral Ther*, 2003, *8* : 12.
13. HEATH VK, HOGG RS, CHAN KJ et al. Lipodystrophy associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS*, 2001, *15* : 231-239.
14. KRAVCIK S. HIV lipodystrophy : a review. *HIV Clin Trials*, 2000, *1* : 37-50.
15. 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.
16. MARTIN A, SITH DE, CARR A et al. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir : the MITOX extension study. *AIDS*, 2004, *18* : 1029-1036.
17. 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.
18. MARTINEZ E, MOCROFT A, GARCIA-VIEJO MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors : a prospective cohort study. *Lancet*, 2001, *357* : 592-598.
19. MITOCHONDRIAL TOXICITY (MITOX) STUDY GROUP. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analog-

- gue to abacavir : the MITOX Extension Study. *AIDS*, 2004, *18* : 1029-1036.
20. NUNEZ M, BARREIRO P, SORIANO V. Simplifying antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *2* : 93-98.
 21. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 1396-1405.
 22. SUTINEN J, HAKKINEN AM, WESTERBACKA J et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antiviral Ther*, 2003, *8* : 199-207.

Troubles métaboliques et cardiovasculaires

23. BARBARO G, BARBARINI G, PELLICELLI AM. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001, *344* : 1799-1800.
24. BOZZETTE SA, AKE C, CARPENTER A et al. Cardio- and cerebrovascular outcomes with changing process of anti-HIV therapy in 36, 766 US Veterans. 8th CROI, Chicago, 2001, abstract LB9.
25. DAVID MH, HORNING R, FICHTENBAUM CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 98-102.
26. DEPAIRON M, CHESSEX S, SUDRE P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals on protease inhibitor therapy. *AIDS*, 2001, *15* : 329-334.
27. DUBE MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2000, *31* : 1467-1475.
28. DUBE MP, SPRECHER D, HENRY WK 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.
29. 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.
30. FRIEDL AC, ATTENHOFER JOST CH, SCHALCHER C et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 2790-2792.
31. GRAHAM NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors : a review. *J Acq Immune Defic Syndr*, 2000, *25* : S4-S11.
32. GRUNDY SM, 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.
33. MACH F. Effets thérapeutiques et pléiotropiques des statines dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. *Méd Hyg*, 2002, *60* : 967-970.
34. 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.

35. MARY-KRAUSE M, BILLAUD E. Impact of treatment with protease inhibitor on myocardial infarction in HIV-infected men. 8th CROI, Chicago, 2001, abstract 657.
36. NOOR M, LO J, MULLIGAN K. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative subjects. *Antiviral Ther*, 2000, 5 : 8.
37. SATTLER FR, QIAN D, LOUIE S et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS*, 2001, 15 : 2001-2010.
38. STEIN JH, KLEIN MA, BELLEHUMEUR JL et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2001, 104 : 257-262.
39. 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.

Risque cardiovasculaire

40. BOZZETTE SA, AKE CF, TAM HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 702-710.
41. FRIIS-MOLLER N, SABIN CA, WEBER R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1993-2003.
42. HOLMBERG SD, MOORMAN AC, WILLIAMSON JM et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*, 2002, 360 : 1747-1748.
43. KLEIN D, HURLEY LB, QUESENBERRY CP et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection ? *J Acq Immune Defic Syndr*, 2002, 30 : 471-477.
44. LOUIE JK, HSU LC, OSMOND DH et al. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis*, 2002, 186 : 1023-1027.
45. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*, 2003, 17 : 2479-2486.
46. SAVES M, CHENE G, DUCIMETIERE P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 292-298.

Atteinte mitochondriale

47. BRINKMAN K, SMEITINK JA, ROMIJN JA et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*, 1999, 354 : 1112-1115.
48. BRINKMAN K, TER HOFSTEDE HJM, BURGER DM et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors : mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*, 1998, 12 : 1735-1744.
49. CARR A, MILLER J, LAW M et al. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside ana-

logue therapy : contribution to protease inhibitor related lipodystrophy syndrome. *AIDS*, 2000, *14* : F25-F32.

50. MADGE S, KINLOCH-DE-LOES S, MERCEY D et al. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1999, *13* : 735-737.
51. MALLAL SA, JOHN M, MOORE CB et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, 2000, *14* : 1309-1316.

Anomalies osseuses

52. 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.
53. CARR A, MILLER J, EISMAN JA et al. Osteopenia in HIV-infected men : association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, *15* : 703-709.
54. KNOBEL H, GUEJAR A, VALLECILLO G et al. Osteopenia in HIV-infected patients : is it the disease or is it the treatment ? *AIDS*, 2001, *15* : 807-808.
55. MARY-KRAUSE M, ROUDIÈRE L, BILLAUD E et al. Impact of treatment with HAART on osteonecrosis incidence in HIV infected patients. XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004, abstract B1358.
56. MONIER P, MCKOWN K, BRONZE MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2000, *31* : 1488-1492.
57. MOORE AL, VASHISHTA A, SABINA CA et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS*, 2001, *15* : 1731-1733.
58. 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.
59. TEBAS P, POWDERLY WG, 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 le maintien d'un équilibre immunovirologique satisfaisant devient l'objectif des traitements. Les limites des traitements antiviraux, notamment leur complexité et leur toxicité à long terme, justifient le développement de stratégies permettant le renforcement des réponses immunitaires spécifiques antivirales pouvant contribuer au contrôle de la réplication virale chez des patients non traités par antirétroviraux ou en arrêt de ces traitements.

Les objectifs des stratégies d'immunothérapie de l'infection par le VIH sont largement dépendants des outils à notre disposition. L'utilisation d'une cytokine comme l'interleukine 2 (IL-2), administrée par cures intermittentes, permet de préserver/amplifier le compartiment T CD4 des patients. Ceci a été largement démontré dans des essais de phase II chez des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$ [1], mais également chez des patients ayant des taux de lymphocytes T CD4 abaissés avec une restauration immunitaire incomplète sous ARV [2, 3].

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. Ces données justifient le développement de stratégies ayant pour objectif le renforcement des réponses antivirales des sujets infectés. Ces stratégies sont actuellement fondées sur l'utilisation d'immunomodulateurs comme l'interféron α en cours d'évaluation lors d'interruptions thérapeutiques chez des patients traités par antirétroviraux à la phase chronique (essai Intervac ANRS) ou aiguë (essai Interprim ANRS) de l'infection.

C'est aussi la place des immunisations thérapeutiques utilisant des vaccins à base de virus recombinants codant les gènes du VIH, ou d'antigènes du VIH associés à du lipopeptide du VIH. Ces différents vaccins ont été évalués séparément, ou combinés, associés ou non à l'utilisation de cytokines comme l'IL-2. Ces stratégies sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais de stratégie thérapeutique dont l'objectif principal est de caractériser les meilleurs schémas de vaccination et d'identifier les patients qui pourraient le plus bénéficier de ce type d'approches.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Interleukine 2

Données des essais cliniques

L'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. Le recul de l'utilisation de cette cytokine dans l'infection par le VIH est de 9-11 ans en France et aux États-Unis [4, 5]. Les résultats les plus marquants obtenus avec l'IL-2 sont :

- l'efficacité de l'IL-2 administrée par cures de 5 jours (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'inhibiteurs nucléosidiques ou trithérapie avec inhibiteur de protéase [IP]) ;

- l'absence de modification de la charge virale plasmatique chez les patients traités par IL-2 comparativement aux patients traités par antivi-
raux seuls [6] ;

- des effets indésirables dépendants de la dose administrée. Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2-3 derniers jours de la cure et disparaissent en 24 heures. Ces effets secondaires sont prévisibles et contrôlables par des traitements adaptés (*voir ci-dessous*) ;

- l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 induite par l'IL-2 qui peut se maintenir à long terme avec un faible nombre de cures d'entretien [4, 5] ;

- chez des patients traités avec une trithérapie efficace mais restant avec des lymphocytes T CD4 entre 50 et 200/mm³, il a été démontré que l'IL-2 permettait d'obtenir une augmentation significative du taux des lymphocytes T CD4+ (essai ANRS 082) [2]. 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 recommandée 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 :

- au 1^{er} mars 2004, environ 1 000 patients ont participé à ce programme, 85 p. 100 d'entre eux ont déjà reçu au moins une cure d'IL-2. Vingt pour cent des patients ont interrompu les cures d'IL-2, principalement en raison des effets indésirables ;

- les cures sont administrées à la posologie de 4,5 millions d'unités, 2 fois par jour, par voie sous-cutanée, toutes les 6 semaines pour les 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 4-6 cures) ;

- l'absence de données à moyen terme sur l'efficacité immunologique de l'IL-2 chez les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 très bas (< 50/mm³).

La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 et le bénéfice clinique en termes de prévention des événements classant SIDA n'a pas été démontrée à ce jour. Cette question est posée au sein de deux essais internationaux de phase III : essai NIH/ANRS122 SILCAAT (patients ayant un taux de lymphocytes 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). L'intérêt de l'IL-2 chez les patients en échec thérapeutique sévère (CD4 < 200/mm³ et charge virale non contrôlée) est évaluée dans l'essai ANRS 123 Etoile.

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 des fonctions et de la survie des lymphocytes T CD4 [1, 4]. Ces données constituent le rationnel des essais en cours. En effet, l'efficacité potentielle de l'IL-2 à maintenir/restaurer le taux des lymphocytes T CD4 est évaluée dans des essais de stratégies à différentes étapes de la prise en charge : patients naïfs de traitement antirétroviral (essai ANRS 119 Interstart), à la phase chronique de l'infection avant arrêts thérapeutiques (essai ANRS 118 Iliade), ou en situation d'échec immunologique et/ou virologique (essai ANRS 123 Étoile).

Recommandations sur l'utilisation de l'IL-2 et la prévention des effets indésirables

Elles sont exposées dans le tableau 10-I.

Tableau 10-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 antihistaminiques. Dans certains cas, les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'antihistaminiques quelques jours avant le début de la cure

Boissons chaudes et légèrement salées

En cas de besoin

Anti-émétiques et anti diarrhéiques

Hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses

Interféron α pégylé

Le rationnel de l'utilisation de l'interféron α est de stimuler des réponses lymphocytaires spécifiques du virus, d'exercer un effet antiviral et/ou de restaurer des réponses de l'immunité innée vis-à-vis du virus. L'interféron α « pégylé » a été évalué dans un seul essai pilote chez des patients traités par une association d'antiviraux immédiatement au décours de la primo-infection [8]. Les résultats obtenus suggèrent que

l'interféron α pourrait induire une diminution de la charge virale évaluée par les taux d'ARN-VIH plasmatique et d'ADN proviral. L'évaluation de l'efficacité de l'interféron α pégylé associé à un traitement antirétroviral et/à des interruptions thérapeutiques programmées est en cours lors de la primo-infection (ANRS 112 : INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ANRS 105 : INTERVAC) (résultats attendus en 2005).

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Un certain nombre d'observations cliniques (baisse de la charge virale après la primo-infection contemporaine de l'apparition des réponses immunitaires spécifiques T CD4 et CD8 ; patients spontanément asymptomatiques à long terme, sujets exposés non infectés) ou expérimentales (retard de survenue de la maladie après immunisation par vaccins anti-VIH ou au contraire accélération de l'évolution de l'infection après déplétion des cellules T cytotoxiques dans les modèles macaques) suggèrent que le système immunitaire est capable de contrôler efficacement la répllication virale.

Même si les effecteurs immunitaires de ce contrôle ne sont pas complètement identifiés, le rôle de la réponse immunitaire cellulaire anti-VIH semble fondamental. Ces éléments ont conduit à proposer des stratégies vaccinales (immunisation thérapeutique) chez des patients infectés et traités par antiviraux dès la primo-infection (essai ANRS 095 Primovac [9] ; essai Quest [10] ; essai Avipox australien [11]) ou à la phase chronique de l'infection (essais ANRS 093 Vac-IL-2 [12], ANRS 094 Vacciter [13]). Les objectifs de ces essais sont d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse spécifique anti-VIH, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la répllication virale résiduelle, de limiter l'évolution du déficit immunitaire et de permettre à terme l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique.

Différents immunogènes ont été évalués dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides représentant des séquences du VIH capables d'induire des réponses spécifiques polyépitopiques T CD4 et CD8 chez les volontaires non infectés. Ces immunogènes peuvent être des antigènes du VIH associés à des lipopeptides du VIH (évalués dans les essais ANRS 093 et 095) des vecteurs viraux recombinants pour des gènes du VIH (Fowlpox dans l'essai Avipox, CanaryPox ALVAC-VIH dans les essais ANRS et Quest), des vaccins ADN ou de virus inactivés (Remune dans l'essai Quest).

Des résultats préliminaires de ces essais ont été rapportés en 2003-2004 :

- les résultats obtenus chez les patients à la phase chronique de l'infection montrent qu'il est possible d'induire des réponses T CD4 et CD8 spécifiques chez ces patients [12, 13]. L'essai randomisé ANRS 093 a permis de montrer que l'efficacité immunologique de l'immunisation thérapeutique était associée à un retard du rebond virologique après arrêt des antiviraux [12] ;

- les résultats obtenus chez les patients traités dès la primo-infection par antiviraux sont décevants [9-11]. L'analyse des différences observées

au cours de ces essais s'avère indispensable et devrait permettre d'améliorer les stratégies d'immunisation thérapeutique et également de définir les patients qui pourraient bénéficier au mieux de ces stratégies avec les immunogènes actuels.

Points forts

- Les objectifs de l'immunothérapie de l'infection par le VIH sont doubles :
 - améliorer de façon non spécifique la restauration immunitaire ;
 - et/ou renforcer les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH.
- L'intérêt potentiel des stratégies d'immunothérapie non spécifiques (IL-2, interféron α pégylé) pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Ces stratégies restent pour l'instant du domaine de la recherche clinique.
- La recherche sur l'immunothérapie spécifique utilisant différents vecteurs vaccinaux est menée par l'ANRS. Les caractéristiques des patients pouvant préférentiellement bénéficier de cette stratégie méritent d'être précisées.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- l'utilisation de l'IL-2 chez les patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à $200/\text{mm}^3$ et dont la charge virale est contrôlée sous traitement antirétroviral, dans le cadre d'une ATU de cohorte ;
- que les firmes pharmaceutiques s'associent de manière active dans la recherche et le développement des outils d'immunothérapie spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY Y, DURIER C, KRZYSIEK R et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection : a randomized controlled trial. *AIDS*, 2003, *17* : 343-351.
2. KATLAMA C, CARCELAIN G, DUVIVIER C et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy : the ILSTIM study-ANRS 082. *AIDS*, 2002 ; *16* : 2027-2034.
3. LEVY Y, MITSUYASU R, TAMBUSI et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2 : immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial. 9th European AIDS Conference, Varsovie, 2003, abstract F14/3.
4. FAREL CE, CHAITT DG, HAHN BK et al. Induction and maintenance therapy with intermittent interleukin-2 in HIV-infection. *Blood*, 2004, *103* : 3282-3286
5. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS et al. Long term efficacy of subcutaneous IL-2 therapy in HIV-infection. Final analysis of the ANRS 079 randomi-

- zed trial and long term follow-up. 9th CROI, Washington, 2002, abstract 514-M.
6. 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. 9th CROI, Washington, 2002, abstract 515-M.
 7. KOVACS JA, LEMPICKI RA, SIDOROV I et al. Prolonged and preferential survival of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected patients receiving IL-2. 9th CROI, Washington, 2002, abstract 103.
 8. 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.
 9. GOUJARD C, MARCELLIN F, CHAVEZ H et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 285.
 10. KINLOCH S, PERRIN L, HOEN B et al. Evaluation of 2 therapeutic HIV vaccination regimens in HAART-treated primary HIV infection subjects following analytical treatment interruption : Quest PROB3005, a randomized placebo-controlled study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 168.
 11. COOPER D, WORKMAN C, PULS R et al. randomized, placebo-controlled, phase 1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an Avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon- γ in HIV infected subjects. 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 169.
 12. LEVY Y, GAHERY-SEGARD H, DURIER C et al. Immunological and virological efficacy of ALVAC-VIH 1452 and HIV lipopeptides (Lipo-6T) combined with SC IL-2 in chronically HIV-infected patients. Results of the ANRS 093 randomized study. 10th CROI, Boston, 2003, abstract 62.
 13. TUBIANA R, CARCELAIN G, VRAY M et al. Therapeutic Immunisation with ALVAC Vcp1433 a recombinant canarypox vaccine in chronically human immunodeficiency virus type 1-infected patients treated with prolonged highly active antiretroviral therapy : VACCITER study (ANRS 094). 10th CROI, Boston, 2003, abstract 61.

Co-infections par les virus des hépatites

Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB-VHD sont devenues des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes infectées par le VIH traitées par les antirétroviraux.

La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, les traitements anti-VIH d'une part et anti-VHC ou anti-VHB d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin VIH, hépatologue, alcoologue, psychiatre, réseaux de soins, etc.) est indispensable de manière à pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections en conservant la qualité de vie des personnes concernées.

Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la réplication virale B. Cependant, la régression de la fibrose, la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) peuvent en eux-mêmes justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope.

CO-INFECTION VIH-VHC

Prévalence

La séroprévalence de l'infection par le VHC dans la population infectée par le VIH est en France de 20 p. 100 (enquête VESPA). Celle-ci est très différente selon les séries et les modes de transmission du VIH, variant de 4 à 8 p. 100 chez les homo- ou bisexuels à 90 p. 100 chez les usagers de drogues injectables [1].

L'amélioration du pronostic de l'infection par le VIH grâce aux thérapeutiques actuelles et les progrès enregistrés dans le traitement de l'hépatite C nécessitent la mise en place d'un projet thérapeutique concerté pour les personnes co-infectées [2-5].

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 (appariée sur les principaux facteurs de risque) est plus rapide que chez les sujets infectés par le VHC seul [6, 7].

Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5 et le délai d'apparition de celle-ci inférieur de moitié (7 à 14 ans). Les facteurs de risque de détérioration histologique ne sont pas clairement identifiés.

Un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ est un facteur indépendant associé à une progression rapide de la maladie dans certaines études dont l'enquête nationale « VIH-VHC à l'hôpital » en 2001 [1]. En revanche, les relations entre la charge virale VIH, le taux de CD4 et la charge virale VHC sont plus complexes. Avant traitement, il n'y pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC dont l'augmentation a été observée après une chute importante du taux de CD4 [8].

Une charge virale VHC élevée n'est pas corrélée à une progression plus rapide de la maladie virale C. Les sujets co-infectés ont souvent une consommation d'alcool excessive, contribuant à la progression de la fibrose.

Ces co-facteurs d'aggravation (déficit immunitaire, charge virale élevée, surconsommation d'alcool) dans la population des sujets co-infectés expliquent que le VHC puisse être responsable de près d'un tiers des décès observés [9-12].

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH [8]. Cependant, une importante étude de la cohorte suisse indique un lien entre co-infection VIH-VHC, poursuite de la toxicomanie et moindre restauration des CD4 sous traitement [13].

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 p. 100) ont été observées, sans modification de la charge virale VHC. Sous traitement antirétroviral, les conséquences de la restauration immunitaire sur les lésions hépatiques liées au virus C sont controversées.

En revanche, il existe une majoration de l'hépatotoxicité de certains antirétroviraux en cas de co-infection par le virus B ou C (par exemple, ritonavir, névirapine, éfavirenz...) [14-17]. Les inhibiteurs nucléosidiques (IN) possèdent par ailleurs une toxicité hépatique propre à long terme en rapport avec leur toxicité mitochondriale.

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

Diagnostic biologique

Toute personne porteuse d'une infection par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC par un test Elisa de la génération la plus récente. Il est également très important de contrôler la sérologie négative des patients testés par les tests Elisa de première génération (1990-1991) et de maintenir une surveillance sérologique régulière chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste.

La recherche d'une réplication virale C par PCR qualitative doit être effectuée systématiquement lorsque le test sérologique est positif (présence d'anticorps anti-VHC). Celle-ci peut également être recherchée

chez des personnes très immunodéprimées dont le test Elisa est négatif lorsqu'il existe une élévation inexpliquée des transaminases et/ou 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 (PCR quantitative) fournissent des éléments d'information sur les chances d'efficacité du traitement.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Cette évaluation conditionne habituellement le projet thérapeutique.

Chez les patients co-infectés, la présence d'un taux normal de transaminases est assez fréquente et n'exclut pas une atteinte hépatique sévère (15 p. 100 des patients du protocole Ribavir avaient des transaminases normales et une fibrose F3-F4). Un taux normal de transaminases n'exclut donc en rien une indication thérapeutique éventuelle.

Lorsqu'un projet thérapeutique est envisagé, une évaluation de l'atteinte histologique du foie par une biopsie hépatique est habituellement recommandée. La performance des marqueurs sériques de fibrose au cours de la co-infection VIH-VHC est comparable à celle obtenue au cours de la mono-infection. La biopsie hépatique, comme les marqueurs sériques de fibrose n'ont pas une sensibilité et une spécificité absolues (environ 75 p. 100 des patients seraient « bien classés »), ce qui justifie d'analyser les résultats en tenant compte de l'ensemble des données clinico-biologiques, morphologiques...

Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est réalisée soit au cours d'une très courte hospitalisation, soit en hôpital de jour sous certaines conditions (comme la nécessité de la présence d'un tiers à domicile, la proximité du centre hospitalier, etc.). Elle est pratiquée par voie transpariétale, de plus en plus souvent sous échographie, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de l'hémostase. Elle doit toujours être précédée d'une échographie abdominale à la recherche de lésions focales hépatiques et de signes de dysmorphie ou d'hypertension portale témoignant d'une cirrhose constituée.

L'étude histologique du foie permet de chiffrer la fibrose (F) et l'activité (A) de 0 à 4 dans le score METAVIR (Tableau 11-I). La classification de Knodell est également très utilisée. Les scores de fibrose et d'activité

Tableau 11-I Classification METAVIR et indications thérapeutiques (cases grisées)

Stade de fibrose		Grade d'activité (nécrose)			
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	A0	A1	A2	A3

doivent être dissociés. Le désavantage du score de Knodell pour la fibrose est l'absence de stade 2 (échelle de 0 à 4).

Elle permet également d'apprécier l'existence de co-morbidités comme une stéatose (voir Annexe 1, « Stéatose et VIH ») induite par le VHC lui-même (génotype 3 principalement), des troubles lipidiques ou une cytopathie mitochondriale, une hépatotoxicité médicamenteuse surajoutée et plus accessoirement l'existence de localisation hépatique d'une infection opportuniste.

Dans certaines situations, il est possible de ne pas réaliser de PBH lorsqu'il existe une indication thérapeutique évidente telle que :

- une maladie extrahépatique symptomatique liée au VHC (cryoglobulinémie) ;
- des arguments en faveur d'une cirrhose constituée ;
- une tentative d'éradication virale systématique pour des raisons personnelles, avant un projet de grossesse par exemple.

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 un grade d'activité élevée (A2 ou A3).

Alternative à la biopsie hépatique

Les développements récents des tests non invasifs de fibrose (échographie avec injection de produits de contraste ultrasonores, élastométrie et surtout tests biochimiques), dont les résultats apportent des informations comparables à la PBH en termes de grade d'activité et de stade de fibrose, permettraient d'éviter la PBH chez environ la moitié des patients [18].

Les tests biochimiques de fibrose comportent une mesure des marqueurs suivants : bilirubine totale, gamma-GT, α_2 -macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine et ALT, dont la combinaison sert à établir un score d'activité et de fibrose. Pour l'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie, on recommande au moins en première intention la réalisation des deux méthodes diagnostiques (PBH et tests biochimiques) pour confronter les résultats des tests biochimiques avec les données de la biopsie hépatique, s'assurer de leur cohérence et analyser les co-morbidités éventuelles (stéatose, anomalies vasculaires...). Les tests biochimiques seuls (Fibrotest®) peuvent être réalisés en première intention. Les résultats doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. On se méfiera des déviations trop marquées d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse, hémolyse quelle qu'en soit la cause) qui peut conduire à une mauvaise interprétation du test. La discordance des marqueurs pourra conduire à la réalisation d'une PBH.

S'il existe un doute sur une co-morbidité associée (stéatose, cytopathie mitochondriale, hépatite médicamenteuse...), la réalisation d'une PBH est justifiée.

Actuellement le coût d'un Fibrotest® est de 90 euros dont 50 ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. Il importe de militer pour que l'ensemble du test soit remboursé à l'avenir.

Conséquences de l'infection virale C sur le traitement antirétroviral

La multiplicité des schémas thérapeutiques utilisés dans 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. Lors de l'initiation du traitement antirétroviral, l'usage des médicaments les plus hépatotoxiques (antirétroviral ou non) doit être évité de même que l'alcool ou des stupéfiants hépatotoxiques (cocaïne, métamphétamine-ecstasy...). La toxicité mitochondriale des IN est variable et majoritairement observée avec la didanosine et la stavudine. Une attention toute particulière doit être portée aux INN, notamment la névirapine, compte tenu de sa toxicité hépatique. Certains IP semblent avoir un meilleur profil de tolérance hépatique à l'image du nelfinavir. Il s'agit donc de mettre en place une stratégie thérapeutique « à la carte » en fonction des choix possibles et des priorités thérapeutiques : a) modification du traitement antirétroviral, notamment de certains analogues nucléosidiques (didanosine et stavudine) qui, associés à la ribavirine, peuvent favoriser une cytopathie mitochondriale ; b) interruption thérapeutique programmée ; c) report du traitement de l'hépatite C dans l'attente d'une restauration immunitaire, etc.

En présence d'une fibrose extensive (F3-F4), la tolérance du traitement antirétroviral peut être moindre. Il est recommandé de s'appuyer sur les dosages pharmacologiques pour adapter les posologies (les firmes ne proposent pas d'ajustement, excepté pour l'amprénavir et l'indinavir) et anticiper des interactions ou des cumuls d'effets indésirables.

Traitement de l'infection par le VHC

Indications thérapeutiques

L'indication classique de traitement est une fibrose au moins septale (F2) ou une fibrose portale (F1) associée à des signes d'activité importante (A2 ou A3) (*voir* Tableau 11-I).

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 selon les études, l'âge inférieur à 40 ans, le sexe féminin, l'absence de prise d'alcool, l'activité des transaminases $> 3 \times N$ et les génotypes 2 et 3. La décision de traitement sera au mieux prise au décours d'une concertation multidisciplinaire où la parole du patient trouve une place essentielle.

En l'absence de fibrose significative (F0/F1), après de nombreuses années d'évolution et en l'absence de manifestations extrahépatiques, le traitement de l'infection par le VHC n'est pas recommandé en dehors des cas particuliers décrits précédemment. Une surveillance est alors proposée avec biologie, tests biochimiques de fibrose et échographie hépatique annuels et éventuellement réévaluation histologique à 3 ans.

Modalités du traitement et résultats attendus

Le traitement de l'hépatite C chez le patient infecté par le VIH est le même que chez les personnes mono-infectées par le VHC, et repose sur bithérapie par PEG-interféron et ribavirine. Les premiers résultats des études RIBAVIC, APRICOT et ACTG A5671 [19-21] confirment la supériorité de l'association PEG-interféron et ribavirine sur la bithérapie avec interféron standard. Ces études montrent des taux de réponse prolongée moins importants (environ 15 p. 100 à 30 p. 100 pour le génotype 1 et 45 à

Tableau 11-II Résultats comparés à 72 semaines de l'association PEG-IFN- α + ribavirine dans le traitement de l'hépatite virale C chez les patients co-infectés VIH/VHC

	ACTG-05071 Pegasys® (α 2a), ribavirine 600 à 1 000 mg/j	ANRS RIBAVIC Peg-intro® (α 2b) 1,5 μ g/kg, ribavi- rine 800 mg/j	APRICOT Pegasys® (α 2a), ribavirine 800 mg/j
N	130	416	860
Origine géographique	États-Unis	France	19 pays
RVS globale (p. 100)	27	27	40
RVS génotype 1 (p. 100)	14	16	29
RVS génotype non 1 (p. 100)	73	43	62

RVS : réponse virale soutenue.

60 p. 100 pour les génotypes 2 ou 3) que dans les grandes études réalisées chez des sujets mono-infectés par le VHC [22] et un taux souvent important d'arrêt du traitement anti-VHC pour intolérance (14 à 37 p. 100) (Tableau 11-II).

Durée du traitement

Chez le patient co-infecté, la durée optimale du traitement n'est pas connue mais il semble légitime de proposer 48 semaines de traitement, quel que soit le génotype, si la diminution de la virémie après 12 semaines est supérieure à 2 log.

En l'absence d'une baisse significative de la virémie à 12 semaines, l'arrêt thérapeutique est justifié chez les patients ayant une fibrose modérée. Cependant, la poursuite du traitement peut être discutée en présence d'une fibrose marquée lorsqu'il existe une réponse biochimique définie par une diminution franche ou une normalisation des transaminases.

Bilan préthérapeutique et surveillance

Avant la mise au traitement, une prise en charge globale nécessitera en fonction des besoins un suivi psychiatrique, alcoologique, endocrinien... Il est important de s'assurer des conditions de vie psychosociales. L'usage actif de drogues ne contre-indique pas formellement le traitement mais une prise en charge spécialisée est indispensable. L'absence d'hépatite auto-immune, d'anémie hémolytique ou de dysthyroïdie sera vérifiée.

Le traitement antirétroviral peut être reconsidéré en fonction des risques de toxicité cumulée (toxicité mitochondriale ou risque accru de pancréatite de l'association ddl/ribavirine) et des difficultés d'observance. Il est clair que ce type de décision doit être prise en fonction des priorités par un médecin expérimenté et averti ou en staff pluridisciplinaire.

En cours de traitement, les données de surveillance minimale biologiques du traitement sont résumées dans le tableau 11-III.

La surveillance des transaminases est indispensable. En cas de réponse virologique, elles se normalisent le plus souvent et rapidement. Leur éléva-

Tableau 11-III Surveillance minimale au cours du traitement⁽¹⁾

Surveillance	Avant traitement	J7	J15	M1	M3	M6	M12	M18
NFS	X	X	X	X	X	X	X	X
Transaminases	X	X	X		X	X	X	X
TSH	X				X	X	X	
PCR quantitative	X				X			
PCR qualitative	X						X	X
Clinique	X	X	X	X	X	X	X	X

(1) La surveillance biologique est adaptée au cas par cas. La NFS doit être contrôlée tous les mois pendant la durée du traitement.

tion en cours de traitement doit faire rechercher une toxicité médicamenteuse, la prise d'alcool, une maladie hépatique intercurrente, une stéatose, un surdosage en médicaments antirétroviraux (s'aider du dosage plasmatique des ARV) ou une cytopathie mitochondriale avant de conclure à l'échec du traitement. Une réévaluation histologique peut alors s'avérer utile.

- L'*interféron pégylé* (PEG-IFN) entraîne habituellement un syndrome pseudo-grippal, des dysthyroïdies, des troubles de l'humeur et des états dépressifs parfois sévères, pouvant nécessiter un suivi spécialisé en cours de traitement et parfois source d'interruption thérapeutique. La toxicité hématologique est constante : anémie, neutropénie, thrombopénie, lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ 100/mm³, pouvant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes (IO) au-dessous de 200/mm³. Les effets neuro-psychiques de l'éfavirenz (Sustiva®) doivent être appréciés, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron.

- La *ribavirine* peut être à l'origine d'une anémie. La procréation est formellement contre-indiquée pendant la durée du traitement chez l'homme et chez la femme respectivement jusqu'à 4 et 7 mois après l'arrêt du traitement. La ribavirine majore la toxicité mitochondriale de la didanosine et de la stavudine et des cas d'hyperlactatémie symptomatique ont été rapportés [23] : l'association ribavirine, didanosine et/ou stavudine n'est pas recommandée.

Le patient et son entourage doivent être informés des conséquences possibles du traitement sur la qualité de vie (*voir* Annexe 2, « Qualité de vie »). Cette information est encore insuffisamment réalisée par les équipes soignantes. Les réseaux et associations de personnes atteintes jouent un rôle important dans la prise en charge globale des personnes infectées en terme d'information, de soutien et d'observance.

Stratégies de traitement

Plusieurs situations peuvent être distinguées, selon que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral [24].

Patient non traité pour le VIH et sans indication de traitement pour le VIH

Il s'agit de la situation la plus simple puisqu'il s'adresse à une personne immunocompétente. Dans cette situation, la conduite du traitement pour

le VHC ne diffère pas de celle préconisée chez les sujets mono-infectés. Les chances de guérison virologique (éradication virale durable) s'associent à une amélioration histologique sont de l'ordre de 35 p. 100. Cependant, il convient de rester attentif au risque de diminution des CD4 d'environ 100/mm³ (sans variation du pourcentage) qui pourrait faire discuter l'initiation d'un traitement antirétroviral.

Patient recevant un traitement antirétroviral

Le traitement de l'hépatite C expose au cumul des effets indésirables des deux traitements compromettant ainsi l'adhésion du patient et l'observance. Il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Une moindre efficacité du traitement peut être associée à un déficit immunitaire profond.

Il est recommandé de tenter d'obtenir un arrêt ou une réduction maximale de la consommation alcoolique dans les semaines précédant la mise au traitement en raison du risque d'induction d'une hépatite alcoolique par l'interféron.

Cirrhose

En présence d'une *cirrhose compensée*, le traitement a pour objectif immédiat l'éradication virale, qui permet la stabilisation voire la réversibilité de la maladie hépatique, réduisant ainsi les risques de complications évolutives dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qu'il convient de dépister par la réalisation quadrimestrielle d'une échographie abdominale et d'un dosage de l' α -foetoprotéine. La présence d'une cirrhose justifie la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de varices œsophagiennes dont la taille peut conduire à mettre en place une prophylaxie primaire du risque hémorragique par les bêta-bloquants.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante de la bithérapie PEG-interféron + ribavirine et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par PEG-interféron seul peut être poursuivi chez un patient qui présente une réponse biochimique significative (normalisation ou diminution des transaminases) ou par d'autres traitements antifibrosants qui sont en cours d'évaluation.

En présence d'une *cirrhose décompensée* avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 p. 100, hyperbilirubinémie > 50 μ mol/l, hypoalbuminémie) ou hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive) ou carcinome hépatocellulaire (CHC), le traitement antiviral C n'est pas recommandé. L'indication d'une *transplantation hépatique* doit être discutée en milieu spécialisé si l'infection par le VIH est bien contrôlée et s'il n'y a pas d'autres facteurs de co-morbidité. La faisabilité de la transplantation dans cette situation est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai ANRS. Les difficultés principales en sont : a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ; b) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques des drogues) ; c) la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greff-

fon) expliquant le nombre insuffisant de greffes (moins de 5 p. 100 des greffes effectuées pour infection virale C) [25, 26].

Échec du traitement

La non-réponse est la persistance d'une virémie sous traitement. La rechute est la réapparition d'une virémie détectable 6 mois après l'arrêt du traitement.

Échec à une monothérapie par l'interféron

L'échec est d'autant plus fréquent chez les personnes co-infectées par le VIH que le 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.

Échec à une bithérapie

Les données demeurent très parcellaires chez les rechuteurs et les non-répondeurs à une bithérapie. Il peut leur être proposé, comme pour les cirrhoses avec fibrose extensive, un traitement antifibrosant par PEG-interféron seul [27]. La place d'une trithérapie par PEG-interféron, ribavirine et amantadine doit être évaluée, 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. En l'absence de fibrose significative, il est logique d'attendre les progrès thérapeutiques. Le développement de nouvelles lignes thérapeutiques antivirales (inhibiteurs de protéases ou de polymérases) ou antifibrosantes constitue un espoir réel pour les patients en échec. On rappellera cependant que l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux produits n'est pas encore prouvée et qu'ils ne seront pas disponibles avant 5 ans.

Il est indispensable que l'ensemble de la communauté participe à ces essais thérapeutiques, nécessaires à une meilleure définition des traitements chez les patients en situation de non-réponse.

CO-INFECTION VIH-VHB

Prévalence

La prévalence de l'antigène HBs est d'environ 10 p. 100 dans les cohortes de patients infectés par le VIH, mais 90 p. 100 des patients ont des anticorps anti-VHB [28].

Le statut précis vis-à-vis du VHB des patients infectés par le VIH reste insuffisamment recherché. Tout sujet infecté par le VIH doit être testé pour l'Ag HBs. Toute personne sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée. En cas d'augmentation des transaminases ou de majoration du déficit immunitaire, un contrôle des marqueurs sériques du VHB est justifié du fait des risques de réactivation. Cependant, la situation virologique précise peut être difficile à déterminer si le patient co-infecté reçoit déjà des antirétroviraux actifs sur le VHB.

Histoire naturelle

La co-infection VIH-VHB accélère la vitesse de progression vers la cirrhose comparativement aux sujets infectés par le VHB seul, quelle que soit l'activité histologique. Une réactivation de la maladie VHB peut survenir même chez des sujets apparemment immunisés, porteurs d'anticorps anti-HBs et anti-HBc [28].

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHB

La recherche des marqueurs de l'infection VHB (antigène HBs [Ag HBs], anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être systématique chez toute personne infectée par le VIH. Toute personne dont l'Ag HBs est positif doit bénéficier de la recherche et de la mesure d'une réplication virale. La technique par PCR VHB quantitative est aujourd'hui la plus sensible.

Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée.

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 (observés chez seulement 15 p. 100 des co-infectés contre 70 p. 100 des mono-infectés VHB), d'autre part d'évaluer la séroconversion sous traitement.

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 p. 100 des sujets contaminés par le VIH. Le traitement en est l'interféron, dans sa forme pégylée (aujourd'hui hors AMM) et les modalités thérapeutiques restent imprécises.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Le taux des transaminases est variable au cours de l'infection VHB, en particulier en cas de variation des lymphocytes CD4 et CD8.

Le diagnostic de sévérité de l'atteinte hépatique repose habituellement sur l'étude histologique du foie (PBH), la recherche des lésions focales hépatiques (échographie hépatique) et des signes d'hypertension portale (fibroscopie œso-gastro-duodénale). L'étude histologique chiffre la fibrose et l'activité selon le score METAVIR ou le score de Knodell (*voir* Tableau 11-1). La place des marqueurs non invasifs de fibrose est probablement superposable à celle proposée pour le VHC.

Traitement de l'infection par le VHB

Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques pour l'hépatite B sont moins consensuelles que pour l'hépatite C mais elles se fondent sur les mêmes critères histologiques (fibrose septale F2 ou une fibrose portale F1 associée à des

signes d'activité importante A2 ou A3) et uniquement si la réplication virale est significative (> 100 000 copies/ml).

Une multiplication virale B est dite significative (c'est-à-dire génératrice de lésions hépatiques chroniques) lorsque la charge virale B est supérieure à 100 000 copies/ml en PCR quantitative. En deçà de ce seuil, il n'y a pas de justification à traiter le VHB. Au-delà, c'est la sévérité des lésions hépatiques qui justifiera un traitement antiviral B (fibrose septale F2 ou une fibrose portale F1 associée à des signes d'activité importante, A2 ou A3).

Rappelons que lorsqu'on débute un traitement par analogue nucléosidique, on ne sait pas lorsqu'il doit être arrêté.

Médicaments anti-VHB

Les médicaments actifs sur le VHB sont nombreux et imparfaits car l'éradication virale n'est obtenue avec aucun de ces traitements, dont la durée n'est pas codifiée. Le traitement induit le plus souvent une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C) mais aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose du PEG-interféron et de molécules antirétrovirales actives sur le VHB et le virus VIH, ce qui est à la fois un avantage et une difficulté.

Interféron (IFN)

L'interféron a une efficacité modeste et similaire à celle obtenue chez les mono-infectés ; sa forme pégylée, hors AMM et validé uniquement en cas de mono-infection, sera utilisée car elle est plus efficace et mieux tolérée que l'interféron standard. La durée habituelle de traitement proposée est de 6 mois (virus sauvages) et 12 mois (mutants pré-C).

Lamivudine et emtricitabine

Ce sont deux analogues nucléosidiques actifs sur le VIH et le VHB

La *lamivudine* (Epivir®) a pour avantage sa simplicité d'utilisation, sa faible toxicité, sa présence dans de nombreuses multithérapies antirétrovirales, sa bonne efficacité sur la réplication du VHB [26]. Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de résistance du VHB (YMDD), de l'ordre de 20 p. 100 par an. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement expose à un risque élevé de rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [28, 29]. Il est recommandé de ne pas interrompre la lamivudine sans relais par un autre traitement antiviral B efficace sur le VHB. L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandée chez les patients co-infectés. Elle est donc utilisée au sein d'une multithérapie antirétrovirale à la posologie de 300 mg/24 h chez les patients VIH [30-32].

L'*emtricitabine* (Emtriva®) (200 mg/j) est également efficace mais son développement dans l'hépatite B n'est pas codifié. Les règles d'utilisation seront certainement superposables.

Adéfovir et ténofovir

L'*adéfovir* (Hepsera®) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphro-toxicité aux doses anti-VIH de

60 à 120 mg. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/24 h [33, 34]. Chez les patients infectés par le VIH, en relais de la lamivudine ou en association, il est efficace sur les souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [35]. L'adéfovir en monothérapie anti-VHB en première intention peut être aussi proposé car l'incidence des résistances du virus VIH à l'adéfovir utilisé dans l'hépatite B à la dose de 10 mg/j est faible. L'association lamivudine-adéfovir en première intention dont l'un des objectifs serait de diminuer le risque d'émergence de résistance est à évaluer.

Le *ténofovir* (Viread[®]), nucléotide proche de l'adéfovir, est actuellement utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. Son activité sur le VHB est proche de celle de l'adéfovir mais ses indications dans l'hépatite B et chez les patients co-infectés restent à définir [36, 37].

De nouveaux antiviraux anti-VHB sont à l'étude (analogues type entecavir, telbivudine, ou immunomodulateurs type vaccinothérapie ou thymosine) mais s'ils permettent, comme les précédents, d'obtenir une bonne efficacité antivirale, leur supériorité n'est pas encore montrée à ce jour.

Stratégies thérapeutiques

Patients relevant d'un traitement anti-VIH

C'est la situation la plus fréquente.

- *Mise sous traitement concomitante 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 ou du ténofovir (Viread[®]) ou de l'emtricitabine. Chez ces patients co-infectés, l'association lamivudine + ténofovir ou emtricitabine + ténofovir peut être privilégiée pour prévenir l'apparition de mutation de résistance du VHB à la lamivudine, bien qu'incomplètement évaluée. L'association ténofovir-adéfovir est déconseillée puisque leur activité antivirale B est similaire et l'adéfovir n'est pas efficace contre le VIH. Les médicaments les plus hépatotoxiques doivent être évités chez ces patients.

- *Patient traité par ARV incluant la lamivudine et ne répliquant pas significativement le VHB* : le traitement par lamivudine doit être maintenu dans la combinaison thérapeutique et en aucun cas interrompu brutalement s'il y a une modification du traitement anti-VIH. La prévention des mutations ramène au problème précédent. L'ajout d'une deuxième molécule anti-VHB type ténofovir (Viread[®]) n'est pas évalué.

Une évaluation biochimique (fibrotest, hyaluronate, plaquettes, TP) et morphologique (échographie à la recherche d'une dysmorphie évocatrice de cirrhose) est nécessaire pour ne pas méconnaître une fibrose extensive ou une cirrhose justifiant sa propre surveillance.

- *Patient traité par ARV incluant la lamivudine et répliquant significativement le VHB* : cette situation reflète une résistance à la lamivudine. La lamivudine doit être poursuivie si elle est utile au contrôle de l'infection par le VIH. Un autre médicament anti-VHB actif sur le VIH doit être introduit (en particulier ténofovir). Si elle n'a plus d'utilité dans le traitement anti-VIH, la lamivudine peut être arrêtée une fois le contrôle de la réplication virale B obtenu avec une autre molécule. Si la situation VIH est bien

contrôlée, l'adéfovir peut être utilisé plutôt que le ténofovir pour préserver cette molécule.

• *Patient relevant d'un traitement anti-VHB mais 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'adéfovir. L'utilisation de la lamivudine seule ou du ténofovir seul n'est pas recommandée (risque de résistance du VIH). L'adéfovir seul est efficace et le risque de mutation du VIH est inférieur à celui de la lamivudine seule.

Comme chez les mono-infectés la place de l'interféron pégylé n'est pas claire : il pourrait être évalué en primo-traitement du VHB lorsqu'il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral ou en complément de l'adéfovir.

• *Patient ne relevant ni d'un traitement antirétroviral ni d'un traitement antiviral B* : en présence d'une faible réplication et de lésions histologiques minimales, il est conseillé d'attendre et de proposer une surveillance biologique quadrimestrielle étroite de l'infection VHB (ADN du VHB, transaminases). Si un traitement antirétroviral devenait nécessaire, il est logique qu'il inclut des drogues efficaces contre le VHB malgré l'absence d'indication formelle à un traitement antiviral B.

Vaccination

Toute personne infectée par le VIH sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée contre le VHB. 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 (< 10 mU/ml).

La vaccination contre l'hépatite A des personnes infectées par le VIH est indiquée en cas de voyage en zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque. La vaccination est alors conseillée après un contrôle des anti-VHA si leur recherche est négative.

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 donc conseillée chez ces patients co-infectés. L'efficacité de la vaccination anti-VHA est satisfaisante si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³.

Points forts

VHC

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH.
- L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers une cirrhose.
- Les marqueurs sérologiques de l'hépatite C peuvent être en défaut chez les patients très immunodéprimés. Chez ces patients séronégatifs au VHC le diagnostic pourra être posé sur le résultat de PCR-VHC.

- Le projet thérapeutique repose sur des arguments cliniques, virologiques et histologiques, mais la biopsie hépatique n'est pas indispensable dans tous les cas. Les tests non invasifs de fibrose récemment développés sont une alternative.
- La double prise en charge VIH et VHC par des équipes spécialisées dans chacun de leur domaine est souhaitable.
- Les patients ayant des transaminases normales avec un PCR VHC positif peuvent développer une maladie hépatique évolutive.
- Le traitement de référence est la bithérapie PEG-interféron-ribavirine ; son objectif principal est l'éradication du virus, mais ce traitement se révèle moins efficace chez les patients co-infectés.

VHB

- Cinq à six pour cent des patients infectés par le VIH ont une répllication active du VHB.
- Une majorité de patients VHB porteurs d'une infection virale B chronique a reçu de la lamivudine pour le traitement de l'infection VIH ; beaucoup d'entre eux ont développé des mutations de résistance du VHB vis-à-vis de cette molécule.
- De nouveaux antirétroviraux sont actifs contre le VHB (adéfovir, emtricitabine, ténovovir). Leur utilisation en association pour limiter le risque de mutation de résistance du VHB est possible mais n'est pas encore validée.
- Contrairement au cas du VHC, l'éradication du VHB n'est pas obtenue par les traitements actuels. La durée du traitement anti-VHB est longue et n'est pas définie.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- lors de la découverte d'une infection par le VIH, la recherche systématique d'une infection par le VHC et le VHB ;
- que les sujets non infectés par le virus de l'hépatite C et exposés au risque fassent l'objet d'un dépistage répété du VHC ;
- la vaccination contre l'hépatite B de tout sujet non immunisé ;
- de ne pas restreindre les prescriptions thérapeutiques anti-VHC chez les patients infectés par le VIH bien que la bithérapie anti-VHC ait une efficacité moindre chez les patients co-infectés.

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. POL S, VALLET-PICHARD A, FONTAINE H. Hepatitis C and HIV coinfection at the era of HAART. J Virol Hepatitis, 2002 ; 9 : 1-8.
4. SORIANO V, RODRIGUEZ-ROSADO R, GARCIA-SAMANIEGO J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS, 1999, 13 : 539-546.

5. SULKOWSKI MS, THOMAS DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 197-207.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. DARBY SC, EWART DW, GIANGRANDE PLF 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.
10. 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.
11. SORIANO V, GARCIA-SAMANIEGO J, VALENCIA E et al. Impact of chronic viral liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drugusers. *Eur J Epidem*, 1999, *15* : 1-4.
12. DARBY SC, EWART DW, GIANGRANDE PLF et al. for the UK Haemophilia Centre Directors'Organisation. 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.
13. 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.
14. GISOLF EH, DREEZEN C, DANNER SA 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 MS, THOMAS DL, CHAISSON RE 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 FW, WERTHEIM-VAN DILLEN PM 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. QURISHI N, KREUZBERG C, LÜCHTERS G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality inpatients with HIV and hepatitis C virus infection. *Lancet*, 2003, *362* : 1708-1713.
18. MYERS R, BENHAMOU Y, IMBERT-BISMUTH F. et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*, 2003, *17* : 721-725.
19. PERRONNE C, CARRAT F, BANI SADR F et al. Final results of ANRS-HC02-RIBAVIC : a randomized controlled trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin vs interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 117 LB.
20. TORRIANI FJ, ROCKSTROH J, RODRIGUEZ-TORRES M et al. Final results of APRICOT : a randomized, partially blinded, international trial evaluating PEG-interferon alfa-2a (40 KD)(PEGASYS) + ribavirin (COPEGUS) vs

- interferon alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 112.
21. CHUNG R, ANDERSEN J, ALSTON B et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alfa-2a with ribavirin versus interferon alfa-2a with ribavirin for the treatment of chronic HCV in HIV co-infection : ACTG A5071. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 110.
 22. MANNES MP, Mc HUTCHISON JG, GORDON SC et al. PEG-interferon 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.
 23. SALMON-CERON D, CHAUVELOT-MOACHON L, ABAD S et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *Lancet*, 2001, *357* : 1803.
 24. 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.
 25. NEFF GW, BONHAM A, TZAKIS AG. et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl*, 2003, *9* : 239-247.
 26. RAGNI MV, BELLE SH, IM K et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis*, 2003, *188* : 1412-1420.
 27. 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.
 28. COLIN JF, CAZALS-HATEM D, LORRIOT MA et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, *29* : 1306-1310.
 29. 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.
 30. HONKOOP P, DE MAN RA, HEIJTINK RA et al. Hepatitis B reactivation after lamivudine. *Lancet*, 1995, *346* : 1156-1157.
 31. ALTFELD M, ROCKSTROH JK, 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.
 32. LOK AS, LAI CL, LEUNG N et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003, *125* : 1714-1722.
 33. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 808-816.
 34. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 800-807.
 35. 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.
 36. RISTIG MB, CRIPPIN J, ABERG JA et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis*, 2002, *186* : 1844-1847.
 37. NUNEZ M, PEREZ-OLMEDA M, DIAZ B et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS*, 2002, *16* : 2352-2354.

ANNEXE 1 : STÉATOSE ET VIH

La stéatose hépatique peut être d'origine alcoolique mais également secondaire à l'obésité, la nutrition parentérale, une hépatite médicamenteuse ou toxique, un diabète de type 2, une cachexie, le virus de l'hépatite C (génotype 3), etc. Il existe, par ailleurs, une association entre la survenue d'une stéatose hépatique et une résistance à l'insuline et hyperinsulinisme tant chez les personnes présentant une surcharge pondérale (stéato-hépatite non alcoolique) que chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Chez les personnes infectées par le VIH, la stéatose hépatique semblait fréquente (60 p. 100), essentiellement rapportée avant l'ère des multithérapies antirétrovirales (avant 1996), mais la prévalence exacte de cette atteinte hépatique est probablement sous-évaluée du fait de l'accès moindre des patients infectés par le VIH à la ponction-biopsie hépatique (PBH).

De multiples facteurs peuvent contribuer, directement ou indirectement, à l'installation d'une stéatose hépatique chez les patients porteurs du VIH : la consommation d'alcool (peu ou mal évaluée chez les patients porteurs du 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 (hypertriglycémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie mixte) isolés ou associés au syndrome de la lipodystrophie.

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 par le VIH mais chez les mono-infectés VHC, la stéatose favorise la progression de la fibrose et réduit l'efficacité thérapeutique. Elle doit donc être contrôlée dans la mesure du possible (correction du surpoids, du syndrome dysmétabolique...).

ANNEXE 2 : QUALITÉ DE VIE

Avant de commencer un traitement anti-VHC ou anti-VHB, les conséquences psychologiques, sociales, comportementales, professionnelles et familiales doivent être soigneusement discutées avec le patient (et l'entourage éventuel). Compte tenu de la complexité des problèmes soulevés par la co-infection, le projet thérapeutique doit inclure un accompagnement attentif et soutenu à l'écoute des difficultés évoquées, un soutien psychologique du patient et de son entourage. Il est 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 cliniques et biologiques qui devraient être utilisés en routine pour améliorer non pas tant l'observance (respect des doses prescrites) que la tolérance au traitement. Ces outils associent les questionnaires de qualité de vie, des recommandations à établir pour réduire les complications neuropsychiques (antidépresseurs, neuroleptiques...) ou hématologiques (neutropénie, anémie pouvant nécessiter l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques).

L'impact de la maladie et des traitements sur la qualité de vie doit être évalué par des outils spécifiques cliniques et biologiques qui doivent être

développés afin de pouvoir les utiliser en routine. Les questionnaires qualité de vie ont pour principe d'évaluer les différents domaines en rapport avec la santé. Ils 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.

Le dépistage des problèmes d'alcool ou encore l'attitude des patients par rapport aux médicaments sont deux éléments clés à évaluer. Ces bilans proposés au début du traitement peuvent être répétés au cours du suivi (tous les trois mois).

Primo-infection par le VIH

On estime de 3 000 à 5 000 le nombre de nouvelles contaminations par le VIH par an en France depuis les années 2000. Cependant, seul un petit nombre de patients (moins de 200) sont dépistés précocement en phase de primo-infection, ceci même dans le contexte actuel de réémergence d'autres infections sexuellement transmissibles. L'analyse des notifications obligatoires de l'infection par le VIH devrait permettre dans les années à venir de mieux préciser les caractéristiques épidémiologiques de ces nouvelles contaminations (*voir* Chapitre 3).

Les indications du traitement antirétroviral au cours de la primo-infection ne font pas l'objet d'un consensus actuellement, et il n'y a pas d'essai contrôlé ayant démontré le bénéfice clinique à long terme d'un traitement initié précocement. Depuis 2000, dans la cohorte ANRS PRIMO, la proportion de patients traités au moment de la primo-infection a diminué et se situe maintenant à moins de 50 p. 100. L'absence de perspectives d'éradication du VIH, la fréquence des effets indésirables, les problèmes d'adhésion observés chez les patients traités et les incertitudes sur les stratégies thérapeutiques sont à l'origine de cette évolution.

INTÉRÊT ET AVANTAGES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

Actuellement, un certain nombre de questions émergent compte tenu des données cliniques et fondamentales récemment publiées. Quels patients doivent être traités prioritairement ? La durée du traitement doit-elle être courte, prolongée ? Quelles sont les modalités d'arrêt lorsque la décision d'interrompre ce traitement est envisagée ?

Les arguments en faveur du traitement précoce de la primo-infection par le VIH sont d'ordre clinique, virologique et immunologique. La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense associée à des altérations précoces du système immunitaire. La dissémination du virus dans les compartiments cellulaires cibles, lymphatiques et neurologiques en particulier, est très rapide. Le premier objectif d'un traitement précoce serait précisément de limiter cette phase de dissémination [1, 2].

Des manifestations cliniques accompagnent la primo-infection dans plus de la moitié des cas. Il peut s'agir de manifestations graves liées au

VIH, notamment neurologiques : méningites et surtout encéphalites. L'intensité, la gravité et la durée des symptômes sont corrélées à la rapidité d'évolution vers le SIDA [3]. Dès ce stade, une immunodépression profonde peut entraîner des infections opportunistes. Ces arguments cliniques plaident en faveur d'une intervention thérapeutique précoce chez les patients symptomatiques.

Classification des primo-infections à VIH

- Primo-infection « aiguë » : Western-blot négatif ou présence d'un anticorps (Elisa positif et/ou PCR-ARN positivée et/ou Ag-p24 positive).
- Primo-infection « récente » : présence d'au moins 2 anticorps sur le Western-blot dont un anti-p24 et au moins un anti-pg (gp160, gp120, gp41).

Deux essais thérapeutiques contrôlés contre placebo ont montré dès 1995 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 à court terme [4, 5]. Les essais thérapeutiques plus récents comportant une multithérapie antirétrovirale, bien que non comparatifs, montrent qu'une bonne réponse virologique peut être obtenue chez plus de 90 p. 100 des patients observants, parallèlement à la remontée des lymphocytes T CD4 au-dessus du seuil de 500/mm³ [6-8].

Les données publiées concernant le bénéfice immunologique et virologique du traitement étaient jusqu'à récemment en faveur d'une intervention thérapeutique précoce : préservation des réponses immunes spécifiques anti-VIH, limitation de la diversité virale suivant la primo-infection et efficacité sur la charge virale intracellulaire [9-14].

RISQUES ET LIMITES DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

Un traitement prescrit au moment de la découverte de la séropositivité peut entraîner des difficultés d'adhésion au traitement de certains patients. Or, une mauvaise observance dès ce stade risque d'entraîner l'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux, limitant les options thérapeutiques ultérieures.

La tolérance du traitement est également un facteur limitant de la prescription systématique d'un traitement précoce ; elle concerne moins les effets indésirables immédiats que les effets à moyen et long terme, en particulier morphologiques, métaboliques et cardiovasculaires, comme chez les patients traités en phase chronique de l'infection [15, 16]. De fait, presque la moitié des patients suivis dans la cohorte PRIMO en France ont interrompu leur traitement antirétroviral dans les trois premières années, dont un tiers pour effet indésirable [17].

Par ailleurs, les arguments immunologiques ne sont pas tous en faveur du traitement précoce et certaines réserves peuvent être émises quant au

bénéfice attendu du traitement précoce par rapport à l'abstention thérapeutique. En effet, les corrélations entre réponse immune spécifique anti-VIH et contrôle de la réplication virale restent incertaines et l'existence d'une réponse spécifique n'est pas constamment associée à un meilleur contrôle virologique après arrêt de traitement chez les patients traités en primo-infection [18-20]. Par ailleurs, même les patients non traités développent et conservent à moyen terme une réponse spécifique anti-VIH. Ceci explique que l'argumentaire immunologique développé pour justifier un traitement précoce afin de préserver les réponses immunes soit remis en cause par certains auteurs [21].

Les données sur le bénéfice d'un traitement précoce sur le niveau de *set-point* virologique après arrêt sont peu nombreuses et portent sur de petits effectifs dans des études non comparatives. En dehors de rares cas rapportés de patients n'ayant pas de rebond viral ou un rebond minime à court terme après un arrêt d'un traitement en primo-infection, les études récentes ne montrent pas de différence importante du niveau stabilisé de charge virale entre des patients traités ayant interrompu leur traitement et des patients non traités issus de cohortes historiques (comparaison des cohortes françaises PRIMO/SEROCO) ou au sein d'une même cohorte avec les limites de la comparabilité des patients traités ou non [22-26].

RECOMMANDATIONS

Indications du traitement antirétroviral

Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé dans les trois situations suivantes :

- si les symptômes sont sévères en particulier en cas de symptômes neurologiques et/ou durables ;
- en cas de survenue d'infection opportuniste ;
- s'il existe d'emblée un déficit immunitaire avec des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200-350/mm³.

Dans les autres cas de primo-infection pauci-symptomatique, et en cas de primo-infection asymptomatique, un traitement précoce n'est pas recommandé d'emblée.

Si un traitement est envisagé, l'information donnée aux patients doit être claire et comprise, en particulier sur les bénéfices attendus du traitement mais aussi sur les effets secondaires. Il est essentiel de veiller à ce que l'importance de l'adhésion au traitement soit bien comprise par le patient.

Suivi clinique et biologique

En l'absence de décision de traitement, un suivi régulier des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques doit être assuré tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois la première année, afin de contrôler tout risque de progression et d'estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint au *set-point* entre 6 mois et un an.

Ultérieurement, le suivi et les indications de mise au traitement seront identiques à ceux indiqués pour les patients en phase chronique de l'infection (*voir* Chapitre 4).

Modalités du traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral recommandé est une association de trois antirétroviraux, pour obtenir une inhibition rapide de la réplication virale très active à cette phase de l'infection. Les modalités sont les mêmes que pour un patient naïf en phase d'infection chronique.

Le traitement, s'il est indiqué, doit être instauré rapidement en expliquant au patient la nécessité d'une adhésion maximale.

Il n'existe pas de consensus sur la durée optimale d'un traitement antirétroviral institué à la phase de primo-infection ni sur les modalités d'arrêt éventuel de ce traitement. En l'absence de données permettant de fixer une durée précise de traitement, il est proposé de traiter pendant une période limitée à 12 à 18 mois, suivie d'un arrêt de l'ensemble des antirétroviraux (en anticipant l'arrêt de l'inhibiteur non nucléosidique s'il est inclus dans le schéma thérapeutique).

L'essai ANRS100 Primstop n'apporte pas d'argument fort pour faire précéder l'arrêt par des interruptions thérapeutiques séquentielles [27]. L'intérêt en termes de contrôle virologique et d'induction/maintien de réponses immunologiques spécifiques par l'utilisation d'une immunothérapie préalable à l'arrêt a été abordé dans l'essai Primovac ANRS 095, avec des résultats intermédiaires, et dans l'essai QUEST avec des résultats négatifs [28, 29]. Ces stratégies ne peuvent donc être recommandées dans la prise en charge habituelle des patients.

L'intérêt d'une immunothérapie par interféron α associée d'emblée au traitement antirétroviral est en cours d'évaluation dans l'essai ANRS Interprim.

Test génotypique de résistance aux ARV

En France, la fréquence de virus résistants chez les sujets en primo-infection reste stable et inférieure à 10 p. 100 [30].

La réalisation d'un test génotypique à la recherche de virus portant des mutations de résistance est recommandée dans le bilan initial d'une primo-infection, d'une part dans un but épidémiologique (surveillance de la fréquence de transmission des souches résistantes et identification du sous-type), d'autre part dans le but de choisir le traitement initial en cas de multirésistance et/ou d'échec virologique précoce. Cela peut permettre d'adapter un traitement initié plus tardivement.

Nécessité d'un dépistage précoce des primo-infections

La restriction récente des indications thérapeutiques au cours de la phase de primo-infection aux patients les plus sévèrement atteints ne doit pas retarder le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des personnes nouvellement contaminées par le VIH. Le dépistage et la réalisation d'un bilan initial rapide, associé au dépistage des autres IST, demeurent une priorité à titre individuel et collectif afin de limiter le risque majoré de transmission du VIH au cours de cette phase où la virémie est élevée.

La prise en charge au cours de cette période, indépendamment de l'indication thérapeutique, doit comprendre le dépistage du ou des partenaires (voire des enfants), l'explication des méthodes de prévention de la transmission du virus, en particulier par voie sexuelle et materno-fœtale chez la femme.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les questions concernant la nécessité ou non d'un traitement en primo-infection restent actuellement sans réponse [31, 32]. Seul un essai international randomisé comparant un traitement initié d'emblée à un traitement différé pourrait permettre de préciser d'une part le bénéfice clinique et immunovirologique à long terme d'un traitement initié en phase de primo-infection, d'autre part d'identifier les patients pour lesquels ce bénéfice serait significatif. Compte tenu des incertitudes actuelles, il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les cohortes pour poursuivre les études épidémiologiques.

Points forts

- Il existe une grande incertitude sur l'incidence de primo-infections en France qu'il conviendrait de valider par des études épidémiologiques.
- Actuellement, environ 50 p. 100 des primo-infections diagnostiquées sont traitées.
- Il n'existe pas aujourd'hui d'essai thérapeutique randomisé pouvant permettre de répondre aux questions : faut-il traiter et comment ?
- Dans l'état actuel des connaissances, une fois l'indication thérapeutique posée, le choix du traitement est identique au choix d'un traitement de première intention (voir Chapitre 4).

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *le dépistage du VIH devant toute infection sexuellement transmissible et devant toute prise de risque ;*
- *d'effectuer un test génotypique de résistance en cas de diagnostic de primo-infection ;*
- *la prescription d'un traitement antirétroviral dans les meilleurs délais pour les patients ayant des symptômes sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire confirmé. En l'absence de consensus, il est proposé de traiter les patients pendant une durée de 12 à 18 mois ;*
- *de proposer un test VIH au(x) partenaire(s) du patient en primo-infection ;*
- *d'inclure les patients en primo-infection dans des cohortes pour améliorer les connaissances épidémiologiques.*

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. YERLY S, VORA S, RIZZARDI P et al. Acute HIV infection : impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS*, 2001, *15* : 2287-2292.
3. BERREY MM, SHACKER T, COLLIER AC et al. Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency to rapid progression to AIDS. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 1466-1575.
4. KINLOCH DE LOES S, HIRSCHEL BJ, HOEN B et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1995, *333* : 408-413.
5. NIU MT, 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.
6. ZAUNDERS JJ, CUNNINGHAM PH, KELLEHER AD. 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.
7. 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.
8. SMITH D, BERREY MM, ROBERTSON M et al. virological and immunological effects of combination antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 2000, *182* : 950-954.
9. MARKOVITZ 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.
10. MALHOTRA U, BERREY MM, 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.
11. OXENIUS A, PRICE DA, EASTERBROOK PJ et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, *97* : 3382-3387.
12. ROSENBERG E, ATFIELD M, POON SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, *407* : 523-526.
13. ALTFELD M, ROSENBERG ES, SHANKARAPPA R et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2001, *193* : 169-180.
14. 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.

15. 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.
16. MAARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*, 2002, *17* : 2479-2486.
17. GOUJARD C, DEVEAU C, SINET M et al. Impact of therapeutic interruptions in patients treated during primary infection. 10th CROI, Boston, 2003, abstract 517.
18. 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.
19. MARKOWITZ M, JIN X, HURLEY A. et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis*, 2002, *186* : 634-643.
20. KAUFMANN D, LICHTERFELD M, ALTFELD M et al. Limited durability of immune control following treated acute HIV infection. 11th CROI, San Francisco, 2004. Abstract 24.
21. LACABARRATZ-PORRET C, URRUTIA A, DOISNE JM et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*, 2003, *187* : 748-757.
22. LISZIEWICZ J, ROSENBERG E, LIEBERMAN J et al. Control of HIV despite discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 1683-1684.
23. FIDLER S, OXENIUS A, BRADY M. et al. Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS*, 2002, *16* : 2049-2054.
24. HIRSCHL B. Planned interruption of anti-HIV treatment. *Lancet Infect Dis*, 2001, *1* : 53-59.
25. DESQUBET L, GOUJARD C, ROUZIOUX C et al. Comparisons of HIV RNA level in natural history and after stopping HAART initiated during primary infection. 2nd International Workshop on acute HIV-1 infection, Bethesda, 2004, abstract T10.
26. HECHT FM, WANG L, COLLIER A et al. Is HAART for acute/early infection associated with improved outcomes after treatment discontinuation ? 2nd International Workshop on acute HIV-1 infection, Bethesda, 2004, abstract T11.
27. HOEN B, FOURNIER I, CHARREAU I et al. Structured treatment interruptions in primary HIV infection : final results of the multicenter prospective PRIMSTOP pilot trial. 11th CROI, San Francisco, 2004, Abstract 395.
28. GOUJARD C, MARCELLIN F, CHAVEZ H et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 285.
29. KINLOCH S, PERRIN L, HOEN B et al. Evaluation of 2 therapeutic HIV vaccination regimens in HAART-treated primary HIV infection subjects following analytical treatments interruption : QUEST PROB3005, a ran-

domized placebo-controlled study. 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 168.

30. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, *17* : 2635-2643.
31. WALENSKY RP, GOLDIE SJ, SAX PE et al. Treatment for primary HIV infection : projecting outcomes of immediate, interrupted, or delayed therapy. *J Acq Immune Defic Synd*, 2002, *31* : 27-37.
32. SMITH DE, WALKER BD, COOPER DA et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? *AIDS*, 2004, *18* : 709-718.

13

Grossesse

Le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH-1 a été considérablement réduit en France début 2004, il est de l'ordre de 1 à 2 p. 100, tous traitements confondus.

En l'état actuel des données de toxicité, l'évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement préventif dans le cadre de la TME reste clairement en faveur d'une intervention thérapeutique systématique.

Le choix des différents antirétroviraux n'est pas simple durant la grossesse et le nombre d'options envisageables n'a cessé d'augmenter ces dernières années. Il doit prendre en compte l'ensemble des objectifs visés, à court, moyen et long terme :

- diminuer le risque de TME ;
- assurer un traitement optimal immédiat de la mère ;
- prévenir le risque de résistance aux ARV ultérieurement, chez la mère et chez l'enfant s'il était infecté ;
- limiter le risque de toxicité pour la mère et l'enfant.

L'utilisation des multithérapies s'est largement accrue et concerne début 2004 environ la moitié des femmes enceintes infectées par le VIH en France.

Cette utilisation est justifiée par les données montrant que la négativation de la charge virale maternelle est un moyen efficace de prévention de la TME.

Cependant, en l'absence de recul et de démonstration de la supériorité de telles stratégies en termes de bénéfices/risques, il est difficile d'établir une recommandation univoque. La poursuite de la surveillance et de la recherche clinique reste nécessaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Environ 1 500 grossesses par an

Le nombre de femmes infectées par le VIH menant leur grossesse à terme est en augmentation constante depuis la diffusion des trithérapies antirétrovirales et l'amélioration du pronostic, qui facilitent la réalisation du désir d'enfant.

Les données épidémiologiques nationales sont fournies par la base de données hospitalières française sur l'infection à VIH (FHDH) (828 femmes enceintes parmi les 12 094 patientes répertoriées en 2002), et l'Enquête périnatale française (EPF) créée en 1985 et soutenue par l'ANRS. Cette cohorte prospective rassemble près de 70 p. 100 des grossesses menées en France. Le nombre d'accouchements a doublé entre 1996 et 2000, et le nombre de naissances d'enfants nés de mères séropositives est de l'ordre de 1 500 par an. De 1985 à 2002, le nombre de femmes incluses est de 8 515 ; la plupart ont été contaminées par voie hétérosexuelle, et 60 p. 100 sont originaires d'Afrique noire.

20 cas de transmission mère-enfant par an

Le risque « résiduel » de TME, de l'ordre de 1 à 2 p. 100 dans l'EPF, correspondant à moins de 20 enfants infectés chaque année. Ce risque est plus lié à des carences de la prise en charge qu'à des échecs thérapeutiques vrais. Cela est particulièrement vrai dans certains départements français d'Amérique (DFA).

Il s'agit de femmes n'ayant pas eu de dépistage réalisé pendant la grossesse ou ayant été contaminées au cours de celle-ci alors qu'un test initial était négatif.

Outre les échecs du dépistage, l'absence de traitement ou un traitement inadéquat est en rapport le plus souvent avec une prise en charge tardive, un accouchement prématuré, un défaut d'observance, voire un refus de traitement. On estime que la proportion des femmes VIH+ ne recevant pas de prophylaxie est de l'ordre de 2 p. 100.

Ces données illustrent l'importance d'améliorer la qualité du dépistage prénatal. En 2003, un tiers des femmes enceintes séropositives pour le VIH sont dépistées à l'occasion de leur grossesse.

Dépistage

En France, le dépistage de l'infection par le VIH chez la femme enceinte est régi par l'article 48 de la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 : « À l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est proposé à la femme enceinte. » Les modalités et une partie des objectifs du dépistage prénatal de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes sont établis par une circulaire de la DGS (n° 09, du 29 janvier 1993) qui figure en annexe.

Le Conseil national du SIDA s'est prononcé le 14 mars 2002, contre la mise en place d'un dépistage obligatoire de l'infection par le VIH au moment de la grossesse. Cet avis est assorti de recommandations fondées sur le caractère indissociable de la prévention de la TME et de la prise en charge médicale de l'infection par le VIH de la femme enceinte ou de l'enfant à naître. Il rappelle la nécessité de refaire un test de dépistage en cours de la grossesse chez les femmes séronégatives exposées à un risque particulier de contamination car les résultats d'une enquête montraient que la moitié des cas non dépistés étaient liés à une séroconversion pendant la grossesse.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Facteurs influençant la transmission mère-enfant

Sans traitement, la transmission mère enfant du VIH se produit en majorité tardivement in utero ou à l'accouchement, le taux de TME étant estimé à environ 20 p. 100 pour VIH-1 en l'absence d'allaitement.

Plusieurs facteurs de risque de TME ont été identifiés :

- le niveau de la charge virale et du déficit immunitaire maternels sont les principaux facteurs prédictifs du risque de TME. Le taux d'ARN VIH-1 plasmatique apparaît comme le facteur principal, qu'il s'agisse d'une femme traitée ou non par antirétroviraux. Cependant, il n'existe pas de seuil de CV au-dessous duquel le risque de transmission deviendrait négligeable. Dans les rares cas de souches VIH non ou mal quantifiées par PCR, le meilleur critère prédictif est le nombre de CD4 ;

- les principaux facteurs obstétricaux associés à un risque accru de TME sont la rupture prolongée de la poche des eaux, l'accouchement prématuré et la chorio-amnionite ;

- la transmission post-natale par l'allaitement est clairement démontrée. Il augmente le risque de TME d'au moins 10 à 15 p. 100, en fonction de l'état immunovirologique maternel et de la durée de l'allaitement.

Traitement antirétroviral durant la grossesse (Tableaux 13-I à 13-IV)

Les objectifs des traitements antiviraux chez la femme enceinte sont multiples :

- diminuer le risque de TME : pour cela, il faut obtenir une réduction maximale de la réplication virale plasmatique et 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 ;

- préserver les options thérapeutiques futures, en évitant que le traitement préventif n'induisse des résistances pour la mère comme pour l'enfant, s'il est infecté ;

- d'assurer un véritable traitement post-exposition à l'infection en poursuivant le traitement antirétroviral chez l'enfant après la naissance.

Ces objectifs sont couplés à celui de limiter au maximum les risques de toxicité médicamenteuse, pour le fœtus et pour la mère.

Efficacité

En France, les taux de TME observés avec les différents traitements antirétroviraux administrés pendant la grossesse sont les suivants :

- 6 p. 100 avec une monothérapie d'AZT, et 1 p. 100 en association avec une césarienne programmée ;

- 1,6 p. 100 avec une bithérapie par AZT et 3TC ;

- de l'ordre de 1 p. 100 avec une trithérapie incluant un IP.

Ces moyennes sont toutefois calculées sur des groupes de femmes ayant des niveaux de risque de transmission très variables.

Tableau 13-I Inhibiteurs de la transcriptase inverse (IN)

Molécule	FDA	Tératogénicité (animal)	Passage placentaire Ratio cordon/mère	Lait maternel	Carcinogénicité (animal)	Étude chez la femme (grossesse)
Abacavir (Ziagen [®])	C	+ chez le rongeur (anasarque et os) à 35DH - (lapin)	+ (rats)	+ (rats)	+ rats : tumeurs 6 à 32 DH	Pas d'étude
Didanosine (Videx [®])	B	- (rat et lapin)	Limité (0,35/0,11)	+ (rats) ND (femmes)	- (rongeurs)	Limitées Éviter l'association avec stavudine
Emtricitabine (Emtriva [®])	B	- (souris et lapin) à 60 DH	ND	ND	En cours (rongeurs)	Pas d'étude
Lamivudine (Epivir [®])	C	- (rat) + (lapin) embryo-létalité	+ (humain) Ratio = 1	+ (humain)	- (rongeurs)	Oui en association avec AZT Manque données n-né (2 à 6 semaines)
Stavudine (Zérit [®])	C	- (rat), retard d'ossification aux fortes doses	+ (rat et humain) Ratio = 0,5 Primates ratio = 0,8	+ (rat)	- (rongeurs)	PACTG 332, pas de modification de pharmacocinétique liée à grossesse Acidose lactique grave avec d4T/ddI
Ténofovir DF (Viread [®])	B	- (rat et lapin) sur dvpt foetal Singe : ostéomalacie, fractures à forte dose après administration néonatale (25 DH) et néphrotoxicité (12 à 50 DH)	+ (singe) Ratio = 0,17	+ (rat)	En cours mais clasogénicité et mutagénicité positive in vitro	Pas d'étude
Zalcitabine (Hivid [®])	C	+ (rat), défaut ossification, retard croissance (1000 DH)	+ (singe) Ratio = 0,3-0,5	inconnu	+ (rongeurs) lymphomes thymus (1 000 DH)	Pas d'étude
Zidovudine (Retrovir [®])	C	+ (rongeur) à 350 DH (létale)	+ (humain) Ratio = 0,8	+ (humain)	+ (rongeurs) tumeurs vaginales (3 à 24 DH) ; - (humain)	4 ans de suivi des enfants dans PACTG 076 : pas de différence/ placebo

FDA : Food and Drug Administration ; B : des études chez l'animal n'ont pas montré de risque pour le fœtus mais pas d'étude disponible chez la femme ; C : l'innocuité pendant la grossesse n'a pas été déterminée chez la femme et les études chez l'animal sont soit positives concernant le risque foetal, soit n'ont pas été réalisées. Cette molécule n'est pas recommandée en dehors d'une évaluation d'un bénéfice réel par rapport au risque foetal ; ND : non déterminé ; DH : dose humaine.

Tableau 13-II Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INN)

Molécule	FDA	Tératogénicité (animal)	Passage placentaire Ratio cordon/mère	Lait maternel	Carcinogénicité (animal)	Étude chez la femme (grossesse)
Delavirdine (Rescriptor®)	C	+ (rongeur) Défaut de septum ventriculaire Pas d'étude chez le singe	ND	ND	+ (souris) Adénome, carcinome hépatique, tumeurs vessie	Pas d'étude
Éfavirenz (Sustiva®)	C	+ (singe) Anencephalie, anophtalmie, micro-ophtalmie (3/20 à 1 DH Dose égale à humain)	+ (singe, lapin, rat) Ratio = 1	ND	+ (souris femelle), adénocarcinome hépatique et alvéolaire pulmonaire (1,7 DH)	Pas d'étude spécifique CI au premier trimestre
Névirapine (Viramune®)	C	- (rat et lapin), diminution du poids foetal Pas d'étude chez le singe	+ (humain) Ratio = 0,9	Oui (humain)	+ (souris et rats deux sexes) Adénocarcinome hépatique et alvéolaire	PACTG 250, dose unique ; PACTG 076, HIVnet... Utilisation prolongée, risque de toxicité hépatique et toxidermie supérieur chez la femme (× 5) et × 10 si < 250 CD4

FDA : Food and Drug Administration ; C : l'innocuité pendant la grossesse n'a pas été déterminée chez la femme et les études chez l'animal sont soit positives concernant le risque foetal, soit n'ont pas été réalisées. Cette molécule n'est pas recommandée en dehors d'une évaluation d'un bénéfice réel par rapport au risque foetal ; ND : non déterminé ; DH : dose humaine.

Tableau 13-III Inhibiteur de fusion

Molécule	FDA	Tératogénicité (animal)	Passage placentaire Ratio cordon/mère	Lait maternel	Carcinogénicité (animal)	Études chez la femme enceinte
Enfuvirtide (Fuzeon®)	B	- (rat, lapin) à 3,7 et 24 DH	ND	ND	Pas de données	Pas d'étude

FDA : Food and Drug Administration ; B : des études chez l'animal n'ont pas montré de risque pour le fœtus mais pas d'étude disponible chez la femme ; ND : non déterminé ; DH : dose humaine.

Tableau 13-IV Inhibiteurs de protéase

Molécule	FDA	Térogénicité (animal)	Passage placentaire Ratio cordon/mère	Lait maternel	Carcinogénicité (animal)	Étude chez la femme (grossesse)
Amprénavir (Agenerase [®])	C	+ (lapin et rat) Déficit ossification à 0,5 DH	ND	ND	+ (rat et souris mâles) Adénome et carcinome hépatique 2 à 4 DH	Pas d'étude
Atazanavir (Reyataz [®])	B	- (lapin, rat) Effet hyperbilirubine chez n-né inconnu	ND	+ (rat) ND (femme)	En cours	Pas d'étude
Fosamprenavir (Lexiva [®])	C	Voir Amprénavir Augmentation des avortements (lapin)	ND	+ (rat) ND (femme)	En cours	Pas d'étude
Indinavir (Crixivan [®])	C	- (rat, lapin, chien) Côtes surnuméraires chez rat	Faible (humain)	Oui (rat) ND (femme)	+ (rat) Adénome thyroïde chez le mâle à 1,3 DH	PACTG 358... Réduction AUC au dernier trimestre/ post-partum signalée (n = 2)
Lopinavir/ritonavir (Kaletra [®])	C	Retard ossification (rat)	ND (minimal sur données préliminaires)	+ (rat) ND (femme)	En cours Voir Ritonavir	Pas d'étude
Nelfinavir (Viracept [®])	B	- (rat, lapin)	Faible (humain)	+ (rat) ND (femme)	+ (rat) Adénome et carcinome thyroïde chez le mâle (1 DH) et femelle (3 DH)	PACTG 353
Ritonavir (Norvir [®])	B	Cryptorchidie chez les rongeurs ; délai ossification et petits poids à dose toxique pour la mère	Faible (humain)	+ (rat) ND (femme)	+ (rongeurs) Adénome et carcinome hépatique chez mâle (4 DH)	PACTG 354
Saquinavir (Invirase [®])	B	- (rat)	Faible (humain)	+ (rat) ND (femme)	Pas de données	PACTG 386

FDA : Food and Drug Administration ; B : des études chez l'animal n'ont pas montré de risque pour le fœtus mais pas d'étude disponible chez la femme ; C : l'innocuité pendant la grossesse n'a pas été déterminée chez la femme et les études chez l'animal sont soit positives concernant le risque fœtal, soit n'ont pas été réalisées. Cette molécule n'est pas recommandée en dehors d'une évaluation d'un bénéfice réel par rapport au risque fœtal ; ND : non déterminé ; DH : dose humaine.

Toxicité pour la mère

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (IN)

Leur toxicité mitochondriale peut être responsable de manifestations à type de neuropathie périphérique, myosite, pancréatite, stéatose hépatique et acidose lactique (voir Chapitre 9). Plusieurs cas d'acidose lactique avec stéatose et/ou pancréatite ont été rapportés pendant la grossesse : les symptômes sont toujours survenus après 32 semaines d'aménorrhée, toutes les femmes étaient traitées par l'association d4T-ddI sauf une qui recevait d4T-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. L'association d4T-ddI est donc contre-indiquée durant la grossesse. Les toxicités de l'AZT et du 3TC seuls ou combinés sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : ainsi la surveillance de la NFS doit être renforcée en cas d'introduction de ces molécules. Les données de tolérance en cours de grossesse sont limitées pour l'abacavir et non disponibles pour l'emtricitabine.

Les effets secondaires du ténofovir sont les mêmes que ceux observés en dehors de grossesse, à type de néphrotoxicité principalement. La tolérance au cours de la grossesse reste à évaluer, faute de recul suffisant.

Inhibiteurs non nucléosidiques (INN)

Les risques de toxidermie et d'hépatotoxicité liés au traitement par névirapine apparaissent durant les premières semaines du traitement. Le risque de toxidermie est 5 à 7 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, de même que le risque d'hépatotoxicité, qui est 10 fois plus élevé chez les femmes ayant plus de 250 lymphocytes CD4/mm³. Des cas mortels de toxidermie et d'hépatite liées à la névirapine pendant la grossesse ont été récemment rapportés. L'initiation d'un traitement au long cours par névirapine n'est donc pas recommandé pendant la grossesse ; si ce traitement est déjà en place et bien toléré au moment du début de la grossesse, il peut être poursuivi sous couvert d'une surveillance attentive.

L'éfavirenz est contre-indiqué pendant les premiers mois en raison du risque d'anomalie du développement fœtal.

Inhibiteurs de protéase

La grossesse est un facteur habituel de risque d'intolérance au glucose, d'hyperglycémie ou de diabète, qui pourrait être décompensé par un traitement par IP ou IP/r. Le risque de prématurité associé à la prise d'IP durant la grossesse, récemment décrit, n'a pas été retrouvé par toutes les équipes.

Pharmacologie

Les concentrations plasmatiques d'IP ou IP/r peuvent fluctuer de façon importante lors du 3^e trimestre de la grossesse, justifiant la pratique du dosage de l'IP.

Le passage transplacentaire des ARV diffère selon les classes. 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

saquinavir est minime ; ceux de l'indinavir, du ritonavir et du nelfinavir sont plus variables, et aucune donnée n'est disponible ni pour l'amprénavir ni pour l'association lopinavir-ritonavir ni pour l'atazanavir.

Résistance aux antirétroviraux

Des données récentes dans les pays en développement sur la sélection de souches virales résistantes lors de monothérapie préventive par monodose de névirapine à l'accouchement et à la naissance, ou de mono- et bithérapie nucléosidiques soulignent le risque de compromettre l'avenir thérapeutique de la mère, et de l'enfant s'il est infecté, et la nécessité d'assurer la réduction maximale de la charge virale maternelle par un traitement puissant, seul capable de limiter ce risque.

Toxicité pour l'enfant

C'est en France, dans le cadre de la cohorte EPF que les premiers cas de toxicité chez le petit enfant ont été rapportés.

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (IN)

Toutes ces molécules passent le placenta. Les données de tératogénicité sont positives pour l'abacavir, la d4T, le ténofovir, la zalcitabine et l'AZT mais aucune des malformations observées chez l'animal n'a été signalée chez les nouveau-nés exposés. Le nombre d'enfants exposés à certaines molécules telles qu'abacavir, zalcitabine ou ténofovir est toutefois encore très modeste. De plus, certaines anomalies telles que celles signalées pour le ténofovir (diminution de la densité osseuse) ne pourraient être identifiées qu'à travers des examens complémentaires.

La principale préoccupation sur l'utilisation de cette famille de molécules durant la grossesse vient en fait de leur possible génotoxicité puisque toutes ont – à des degrés divers – des interactions avec l'ADN humain, qu'il s'agisse de l'ADN nucléaire ou de l'ADN mitochondrial. Le niveau d'interaction avec l'ADN nucléaire reste à évaluer. L'intégration de l'AZT dans l'ADN d'enfants exposés in utero peut être quantifiée mais les conséquences fonctionnelles cellulaires et cliniques à long terme sont inconnues.

L'interaction avec l'ADN mitochondrial, dont la conséquence clinique est bien établie dans les traitements de longue durée, concerne aussi l'exposition in utero. Sur le plan clinique, une hyperlactatémie significative est observée chez environ un tiers des enfants exposés durant la période de traitement post-natal par l'AZT (seul ou en association à d'autres analogues nucléosidiques). Cette hyperlactatémie est parfois symptomatique, associée à un état d'acidose lactique, mais le plus souvent asymptomatique. Elle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, mais peut persister plusieurs mois. Elle est isolée ou associée à d'autres perturbations biologiques telles que l'élévation des LDH, CPK, transaminases et de la lipase. Les conséquences à long terme de cette hyperlactatémie ne sont pas connues. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 p. 100 des enfants exposés à l'AZT et/ou à l'association AZT-3TC présente une symptomatologie clinique, biologique, radiologique compatible avec une dysfonction mitochondriale persistante. L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsion, troubles du comportement).

L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue. Le risque est plus important après exposition à l'association AZT-3TC qu'avec l'AZT seule. Une susceptibilité génétique est envisagée (qu'il s'agisse d'une anomalie intrinsèque de la mitochondrie ou de gène concernant la pharmacologie des analogues nucléosidiques), mais n'a pas été démontrée ce jour.

Aucune donnée n'est disponible quant au risque de dysfonction mitochondriale persistante après exposition à d'autres analogues nucléosidiques.

Deux autres constatations ont été faites dans la cohorte française : un risque plus élevé de convulsions fébriles chez l'enfant exposé, et une inhibition modeste mais durable de trois des quatre lignées de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes). Cette inhibition constatée au moins jusqu'à 18 mois est plus forte en bithérapie AZT-3TC qu'en monothérapie AZT et son intensité est liée à la durée du traitement. La physiopathologie de ces deux observations n'est pas établie.

Inhibiteurs non nucléosidiques (INN)

Excepté l'usage en monodose de la névirapine à l'accouchement, les données sur l'emploi en continu durant la grossesse de cette famille de molécule sont encore très limitées. Les molécules passent bien le placenta. Les données de carcinogenèse animale sont positives pour les deux molécules. Chez l'animal, des anomalies du tube neural ont été observées avec l'éfavirenz. L'effet de la névirapine sur le même modèle animal n'a pas été évalué. Chez l'enfant, quelques observations d'anomalies du tube neural ont été rapportées sans qu'il soit encore possible de conclure à une évaluation statistiquement différente du risque observé dans la population générale.

Inhibiteurs de protéase (IP)

Le passage transplacentaire est probablement faible pour la plupart des molécules bien qu'encore insuffisamment étudié. Les données de la tératogénicité animale sont considérées comme négatives ou non significatives. Les données de cancérogénicité animales sont positives pour toutes les molécules pour lesquelles ce paramètre est disponible. Aucune anomalie morphologique n'a été repérée jusqu'à présent dans les différentes cohortes. Aucune donnée sur la tolérance à long terme n'est disponible.

Des données discordantes ont été rapportées concernant une association entre l'utilisation de multithérapies comprenant des IP et un risque accru de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré. Une étude rétrospective a suggéré un risque plus élevé de pré-éclampsie et de mort fœtale.

Inhibiteurs de fusion (IE)

Le passage transplacentaire du T20 (Fuzeon®) est inconnu, de même que les risques de cancérogénèse animale à long terme. Les données de tératogénicité sont négatives. L'expérience en clinique humaine est beaucoup trop faible pour tirer une quelconque conclusion.

Césarienne programmée

L'effet protecteur de la césarienne programmée, réalisée à membranes intactes et avant travail, 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, dans ce cas, un taux de TME de l'ordre de 1 p. 100.

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 que toutes les études ont montré l'absence d'effet bénéfique de la césarienne effectuée en urgence par rapport à la voie basse, et souligner que la morbidité liée à la césarienne est augmentée en cas d'infection par le VIH.

Au total, la recherche clinique doit être poursuivie et renforcée pour apprécier en particulier la tolérance des antirétroviraux utilisés pour le traitement préventif de la TME et répondre à des questions non résolues à ce jour : intérêt de la perfusion d'AZT pendant le travail chez une femme traitée efficacement, durée du traitement chez l'enfant, efficacité/tolérance de stratégies de traitements, sans IN envisageables dès lors qu'ils permettent d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable.

RECOMMANDATIONS 2004 POUR LA PRÉVENTION DE LA TME

Le choix du traitement préventif relève d'une décision collaborative, multidisciplinaire, impliquant spécialiste du VIH, équipe obstétricale et pédiatre. Dans tous les cas, la mère et si possible le père doivent être informés des incertitudes concernant la toxicité potentielle des antirétroviraux, et des raisons du choix proposé par l'équipe médicale, en même temps que de l'intérêt et des modalités du traitement de l'enfant et des raisons de la contre-indication de l'allaitement au sein. Le traitement ne doit jamais être décidé dans l'urgence, sauf en cas de diagnostic très tardif.

Les nouvelles recommandations prennent en compte une série de données récentes :

– une *multithérapie est recommandée* : c'est le traitement préventif le plus efficace de la TME sous réserve qu'elle soit effective pendant le dernier trimestre et que la charge virale soit indétectable à l'accouchement ;

– *cette multithérapie comporte habituellement 2 IN et 1 IP* : a) 2 IN, dont l'AZT et, sauf cas particulier, le 3TC ; l'association d4T-ddI est contre-indiquée en raison du risque d'acidose lactique ; b) 1 IP : les données de tolérance disponibles sur les différents IP concernent surtout le saquinavir boosté par 100 mg × 2/j de ritonavir, et le nelfinavir ;

– *l'initiation d'une multithérapie incluant 1 INN n'est pas recommandée* en raison du risque de toxicité élevé de la névirapine chez la mère (hépatite, toxidermie), du risque de malformations lié à l'éfavirenz, et du risque d'émergence de souches virales résistantes aux INN, compromettant l'avenir thérapeutique de la femme et celui de l'enfant s'il est infecté ;

- la prescription d'une bithérapie par 2 IN ou 1 IN + 1 INN n'est pas recommandée car elle ne permet habituellement pas d'obtenir une réduction optimale de la charge virale et comporte un risque de résistance ;
 - la césarienne n'est pas recommandée lorsque la charge virale est indétectable en fin de grossesse et la bonne observance prévisible jusqu'à l'accouchement ;
 - dès lors que la prise en charge de la mère n'a pas été optimale, il est conseillé de renforcer la prophylaxie post-natale chez l'enfant.
- Le choix du traitement est effectué en fonction du statut clinique et immunovirologique de la mère en début de grossesse

Les trois principales situations

Femme ayant débuté sa grossesse sous traitement antirétroviral

- Si le traitement est virologiquement efficace et bien toléré (charge virale plasmatique < 400 copies/ml), il n'est pas justifié d'arrêter ni de modifier le traitement, sauf s'il comporte des médicaments contre-indiqués en raison d'une toxicité pour l'embryon (l'éfavirenz pendant le 1^{er} trimestre sera relayé par un IP) ou pour la mère (l'association d4T-ddI sera relayée par 2 autres IN).
- Si la charge virale plasmatique est détectable (> 400 copies/ml), une modification du traitement est souhaitable, après avoir vérifié la bonne observance. Le choix du traitement de relais sera fait selon les recommandations concernant l'adulte en dehors de la grossesse, en tenant compte au maximum du risque de toxicité pour la mère et pour l'enfant (voir ci-dessus « Toxicité »).

Femme débutant sa grossesse en l'absence de traitement antirétroviral

Il s'agit soit d'une femme séropositive connue, mais non suivie ou ne relevant pas d'un traitement antirétroviral pour elle-même, soit d'une femme découvrant sa séropositivité au moment de la grossesse.

- Lorsqu'il existe une indication thérapeutique maternelle au moment de la grossesse : une trithérapie antirétrovirale comportant deux IN associés à un IP est recommandée en première intention. Elle associe les molécules recommandées chez l'adulte, en privilégiant l'AZT et le 3TC, en proscrivant les molécules à toxicité potentielle pour la mère et pour l'enfant (voir ci-dessus « Toxicité »). L'IP sera préférentiellement le saquinavir/r ou le nelfinavir avec lesquels on a le plus de données. Les antirétroviraux sont débutés, si possible, après la douzième semaine d'aménorrhée afin de limiter le risque d'embryo-fœtotoxicité. L'utilisation de trois inhibiteurs nucléosidiques (IN) est déconseillée compte tenu du risque additif de toxicité mitochondriale et d'une moindre efficacité virologique.

- En l'absence d'indication maternelle : chez une femme enceinte asymptomatique, ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, le traitement antirétroviral préventif de TME est systématique. La trithérapie est recommandée et sera choisie selon les mêmes principes que ceux décrits dans le paragraphe précédent, mais sera débutée au début du troisième trimestre afin de limiter la durée d'exposition du fœtus aux traitements.

Ainsi, la tendance actuelle est au renforcement de la thérapeutique prophylactique par rapport aux précédentes recommandations, même chez les femmes ayant une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml et sans facteur de risque obstétrical particulier. Cependant la balance bénéfices/risques demeure incertaine. Une stratégie de monothérapie AZT associée à une césarienne programmée demeure une alternative possible, à discuter au cas par cas.

Femme enceinte non suivie et non traitée, et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif

Le dépistage de l'infection par le VIH peut être réalisé par un test VIH rapide, y compris en salle d'accouchement. Le résultat doit être confirmé par un deuxième prélèvement et, dans la mesure du possible, par un test de dépistage classique.

Dans des situations d'« urgence », l'indication thérapeutique peut être posée sur les résultats de deux tests rapides de dépistage VIH, voire un seul test, en informant la femme de la possibilité d'un faux positif. Dans tous les cas, la femme doit être informée des résultats des tests et des traitements prophylactiques proposés.

- *Prise en charge tardive après le huitième mois, mais avant le début du travail* : la charge virale doit être réduite rapidement. Une trithérapie associant deux IN (AZT et 3TC) et un IP (ritonavir/lopinavir) est recommandée. Une césarienne programmée chez la mère et un renforcement du traitement du nouveau-né doit également être discutée dans cette situation (voir ci-dessous).

Cette situation survient 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 la TME.

- *Prise en charge très tardive pendant le travail* : une perfusion d'AZT est recommandée, associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère et l'enfant. Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé par le groupe d'experts, comportant l'AZT associé à une ou deux autres molécules. Il n'y a pas de données, et donc pas de consensus, permettant d'argumenter le choix des molécules à associer à l'AZT : il peut s'agir du 3TC et/ou de la névirapine monodose et/ou d'un IP. Le seul IP pour lequel on dispose de données pharmacocinétiques chez le nourrisson (mais pas chez le nouveau-né) est le nelfinavir. La première dose de névirapine doit être administrée tout de suite après la naissance, si elle n'a pas été administrée à la mère ou si elle a été administrée moins de 1 heure avant l'accouchement, elle sera renouvelée au troisième jour de vie.

CHOIX DU MODE D'ACCOUCHEMENT

Quelle que soit la situation clinique, la perfusion d'AZT doit être systématique et réalisée pendant toute la durée du travail et de la césarienne.

À l'ère des multithérapies, la césarienne programmée ne doit pas être systématique. Ses indications, hors les indications obstétricales, sont limitées :

- il n'y a pas d'indication à la césarienne lorsque la charge virale est indétectable à la 36^e semaine d'aménorrhée sous multithérapie ;
- la césarienne programmée est justifiée, si les conditions obstétricales sont favorables, lorsque la charge virale maternelle est détectable (> 400 copies/ml) sous multithérapie en fin de grossesse, et en cas de monothérapie par AZT.

AUTRES SITUATIONS

- *Infection par VIH-2* : La charge virale est spontanément très peu élevée chez ces femmes. Les données de la cohorte EPF confirment que le taux de TME, même en l'absence de prophylaxie, est faible (1 p. 100). Le VIH-2 est naturellement résistant aux INN.

Chez une femme enceinte VIH-2, en l'absence d'indication maternelle de traitement, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie par AZT monothérapie sans césarienne programmée systématique.

- *Dans certaines situations complexes, exceptionnelles*, comme par exemple des antécédents de cytopathie mitochondriale ou d'autre toxicité sévère des IN, ou de multiples mutations concernant les IN, un traitement préventif de TME autre que ceux recommandés pour les situations précédentes peut être envisagé. L'avis d'un expert est souhaitable.

SUIVI DE LA FEMME PENDANT LA GROSSESSE ET LE POST-PARTUM

La prise en charge doit être pluridisciplinaire et impliquer toute l'équipe soignante pour réaliser non seulement le suivi clinique, immunovirologique et obstétrical, mais aussi le suivi psychologique et social, souvent nécessaire du fait de situations difficiles, voire précaires chez ces femmes africaines.

Suivi obstétrical

Il s'agit d'une grossesse à risque médical, nécessitant au moins un suivi mensuel à partir du deuxième trimestre, pouvant parfois justifier une hospitalisation 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 précocement, 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 TME du VIH ;

- 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. Elle doit alors être réalisée par un échographiste expert dans la détection des malformations fœtales ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse ou d'autres gestes à risque, tels que le cerclage du col, doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel, et discutées avec la femme. Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'en évaluer l'efficacité, il paraît raisonnable que leur réalisation soit précédée par une prophylaxie antirétrovirale, qui sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débuter le traitement préventif de TME plus tôt que prévu ;
- 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 un terme plus précoce, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques, et l'extraction s'impose au moindre signe de chorio-amnionite. Il faut s'assurer d'un traitement antirétroviral optimal au plan virologique.

Suivi de l'infection par le VIH

Le *suivi clinique et immunovirologique* doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse, il inclut :

- un suivi clinique mensuel ;
- une évaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral (mesure des CD4 et ARN-VIH plasmatique) tous les deux mois, puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse, particulièrement au 8^e mois pour décider du mode d'accouchement ;
- l'évaluation mensuelle de la tolérance aux antirétroviraux : recherche de signes biologiques de cytopathie mitochondriale : ASAT, ALAT, bicarbonates, lipase, lactates, ainsi que glycémie à jeun et post-prandiale au troisième trimestre, particulièrement en cas de traitement incluant un IP. Le dépistage de tels signes justifie un avis spécialisé, compte tenu de l'importance du maintien d'un traitement préventif de TME efficace. Les résultats des dosages de triglycérides, augmentés au cours de la grossesse, sont d'interprétation difficile, mais permettent le dépistage de taux très élevés associés à un sur-risque de pancréatite.

Les *tests génotypiques de résistance* :

- il n'y a pas d'indication de test systématique en cours de grossesse ;
- les recommandations de prescription d'un test génotypique de résistance suivent les mêmes règles que celles utilisées hors du contexte de la grossesse (*voir* Chapitre 7). Il s'agit essentiellement de la prise en charge des échecs virologiques avec répllication virale résiduelle sous traitement. L'interprétation des résultats doit prendre en compte l'histoire thérapeutique et l'ensemble des résultats des tests effectués antérieurement ;
- il n'est pas recommandé de prescrire des tests chez des femmes sans traitement, mais antérieurement traitées (lors d'une grossesse antérieure par exemple) car l'absence de mutations de résistance lors du test fait à distance d'un traitement ne peut préjuger de l'efficacité ultérieure de ce traitement.

Les indications de dosages plasmatiques d'antirétroviraux, en dehors du dosage d'IP recommandé en début de 3^e trimestre, sont identiques à celles retenues en dehors de la grossesse.

L'évaluation de la situation sociale et sa prise en charge sont des éléments essentiels : la fréquence du suivi dépendra du bilan initial pratiqué lors du diagnostic de grossesse.

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.

Arrêt du traitement antirétroviral après l'accouchement

En l'absence d'indication maternelle (femme asymptomatique avec CD4 > à 350/mm³), le traitement préventif de TME peut être arrêté après l'accouchement ; tous les antirétroviraux doivent être interrompus en même temps, sauf les INN qui doivent l'être 10 jours avant les autres, en raison de leur demi-vie prolongée, afin de limiter le risque d'émergence de résistance virale.

À l'arrêt, on observe une réascension de la charge virale, qui n'est pas plus élevée que la valeur préthérapeutique. Un bilan clinique, immunologique et virologique doit être programmé dans les semaines qui suivent l'accouchement. Tout doit être mis en place pour favoriser la prise en charge de la mère et de l'enfant, si possible dans le même hôpital. Chez certaines femmes africaines en situation de grande précarité, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable. Le nombre de place est encore trop limité.

CONDUITE À TENIR CHEZ LE NOUVEAU-NÉ À L'ACCOUCHEMENT ET APRÈS LA NAISSANCE

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 dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium et de chlorure de sodium à 0,06 p. 100, peut être discutée, mais là aussi sans preuve de son intérêt. La désinfection oculaire est habituellement réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions nasopharyngées.

Traitement antirétroviral préventif. Phase post-natale

Le bénéfice apporté par ce traitement préventif en phase post-natale est difficile à apprécier par rapport à celui des phases pré- et per-natales, surtout lorsque la charge virale maternelle est indétectable en péri-partum.

L'AZT (Retrovir[®]) doit être néanmoins systématiquement prescrite.

L'essai initial de prévention par AZT (essai ACTG076-ANRS024) comportait une phase post-natale de traitement du nouveau-né arbitrairement fixée à 6 semaines.

Le traitement par AZT en monothérapie sera 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 35 semaines d'aménorrhée* (SA), il est nécessaire d'adapter les doses à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse pendant les deux premières semaines de vie.

Si le terme de vie est supérieur ou égale à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 h à partir de J15 (durée totale : 6 semaines).

Si le terme de vie est inférieur à 30 SA, la posologie unitaire sera administrée toutes les 8 h à partir de 4 semaines (durée totale : 6 semaines).

La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale ; la dose étant alors de 1,5 mg/kg toutes les 6 heures.

L'équivalence de l'administration de la dose totale en 2 prises par rapport à l'administration en 4 prises a été vérifiée sur le plan pharmacologique mais pas sur le plan de l'efficacité.

La réduction de la durée du traitement de 6 à 4 semaines a également été envisagée mais, en l'absence de validation d'un traitement plus court, la durée recommandée du traitement post-natal reste de 6 semaines.

Le risque potentiel de toxicité de l'AZT doit conduire à une surveillance étroite du nouveau-né (NFS et transaminases au minimum à J5 et J30). L'intérêt potentiel de la mesure des lactates – très fréquemment élevée en pratique quotidienne – est actuellement étudié dans la cohorte française.

L'AZT sera arrêté précocement en cas de toxicité supérieure à un grade II ; cet arrêt précoce doit être mis en balance 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 l'AZT par une autre molécule.

Intensification de la phase post-natale de la prévention de la TME du VIH

Un certain nombre de situations peuvent amener à discuter une intensification du traitement antirétroviral chez le nourrisson. On doit tenir compte des toxicités potentielles des molécules disponibles, car peu de molécules ont été bien évaluées chez le nouveau-né (en dehors de l'AZT, du 3TC, de la névirapine et dans une moindre mesure du nelfinavir).

En pratique, et par analogie avec les accidents d'exposition au sang, deux situations à risque peuvent être envisagées.

- *Situations à risque élevé :*

- mère n'ayant pas reçu de prévention durant la grossesse et/ou l'accouchement ;

- conditions difficiles d'accouchement, par exemple au domicile ;

- charge virale élevée à l'accouchement (> 10 000 copies/ml) malgré un traitement antirétroviral pendant la grossesse.

Une prévention post-natale renforcée doit être instaurée. Les associations recommandées sont AZT + 3TC + nelfinavir et/ou névirapine monodose. Ce type de traitement doit être conduit en service spécialisé, dans le cadre d'une surveillance rapprochée du nourrisson ; il doit être initié en hospitalisation.

- *Situations à risque intermédiaire :*
 - mère dont la charge virale reste détectable sous traitement au 8^e mois et pour laquelle la césarienne n'a pas été possible ;
 - mère gardant une charge virale entre 1 000 et 10 000 copies sous traitement combiné.
- La prévention post-natale renforcée doit être discutée.

Ces situations justifient d'être évaluées par une équipe expérimentée.

SURVEILLANCE DES ENFANTS EXPOSÉS AUX ANTIRÉTROVIRAUX PENDANT LA GROSSESSE

Il n'y a pas de recommandations formellement établies pour l'évaluation et le suivi optimal de la tolérance du traitement antirétroviral. Biologiquement le bilan de surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, CPK, lipase, amylase, LDH), à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; mais ce rythme peut être modifié selon les circonstances et la symptomatologie. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de souffrance mitochondriale tel que le taux de lactates, la quantification de l'ADN mitochondrial est en cours d'évaluation.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance ou au centre de coordination de l'EPPF. Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant ou mieux au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie.

Désir d'enfant

- *Femme débutant un traitement antirétroviral souhaitant un enfant :* l'éventualité d'une grossesse à venir doit être prise en compte lors de la prescription du traitement antirétroviral, initial, chez toute femme en âge de procréer, de manière à adapter au mieux ce traitement. L'idée éventuelle d'une grossesse future doit donc être abordé en consultation. L'éfavirenz doit être évité.
- *Femme traitée désirant débuter une grossesse :* c'est une situation de plus en plus fréquente :
 - *si le traitement ARV est efficace,* le traitement doit être poursuivi en évitant l'association d4T + ddl, et en changeant éventuellement l'INN par un IP lorsque cela est possible. En effet, il n'est pas justifié d'interrompre le traitement antirétroviral, car on ne peut pas présumer de la date réelle d'une possible grossesse ;
 - *si le traitement ARV est inefficace,* il s'agit d'un échec thérapeutique, dont la prise en charge suit les recommandations définies pour l'adulte en dehors de la grossesse. Le changement de traitement sera effectué avant la conception, afin d'en évaluer la tolérance et l'efficacité. La femme doit être informée que cette situation d'échec de traitement n'est pas la plus « confortable » pour mener à bien un projet de grossesse.

Points forts

- À l'ère des multithérapies, le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH-1 est actuellement en France de 1 à 2 p. 100. Moins de 20 enfants naissent contaminés chaque année.
- Près de 1 500 grossesses sont menées à terme chaque année en France et plus de 60 p. 100 de ces femmes sont d'origine africaine.
- La toxicité potentielle des antirétroviraux pris pendant la grossesse et son impact à long terme chez l'enfant restent préoccupants et d'évaluation difficile.
- En 2004, le traitement préventif de la transmission mère-enfant (TME) a deux objectifs :
 - obtenir une efficacité virologique maximale afin de réduire au maximum le risque de TME et d'éviter la survenue de mutations de résistance pour préserver l'avenir thérapeutique de la femme et celui de l'enfant s'il est infecté ;
 - limiter le risque de toxicité chez la mère et chez l'enfant
- Une grossesse chez une femme infectée par le VIH, doit être considérée comme une grossesse à risque.
- Les indications non obstétricales de la césarienne programmée sont limitées.
- Le traitement antirétroviral préventif de la TME inclut systématiquement dès la naissance, le traitement post-exposition de l'enfant.
- Les familles doivent être informées de l'importance de signaler tout événement clinique significatif survenant chez leur enfant.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- l'information des femmes ayant un désir de grossesse et des femmes enceintes du rapport bénéfices/risques du traitement antirétroviral préventif de la TME ;
- le suivi des femmes enceintes séropositives par des équipes multidisciplinaires spécialisées (obstétrique, infectiologie et pédiatrie) ;
- de prescrire, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux IN et un IP pour la prévention de la TME, au moins à partir du début du 3^e trimestre, quels que soient la charge virale et le nombre de CD4 de la mère ;
- de poursuivre chez les femmes traitées avant leur grossesse un traitement efficace et bien toléré ;
- d'arrêter : a) l'association d4T + ddI compte tenu de son risque toxique chez la mère ; b) l'éfavirenz compte tenu du risque de toxicité fœtale ; c) de ne pas débiter un traitement par névirapine au cours de la grossesse ;
- de ne plus pratiquer de césarienne systématique chez la femme sous multithérapie ayant une charge virale indétectable à la 36^e semaine d'aménorrhée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALIMENTI A, BURDGE DR, OGILVIE GS et al. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 782-789.
2. BARRET B, TARDIEU M, RUSTIN P et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*, 2003, *17* : 1769-1785.
3. BLANCHE S, TARDIEU M, RUSTIN P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999, *354* : 1084-1089.
4. CONNOR SE, SPERLING R, GELBER R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with AZT treatment. *N Engl J Med*, 1994, *331* : 1173-1180.
5. COOPER ER, CHARURAT M, BURNS DN 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.
6. CULNANE M, FOWLER MG, LEE SS 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.
7. DE SANTIS M, CARDUCCI B, DE SANTIS L et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med*, 2002, *162* : 355.
8. DIETERICH DT, ROBINSON PA, LOVE J et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : S80-S89.
9. DIVI RL, WALKER VE, WADE NA et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to combivir. *AIDS*, 2004, *18* : 1013-1021.
10. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life : the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, *32* : 380-387.
11. GERSCHENSON M, NGUYEN V, EWINGS EL et al. Mitochondrial toxicity in fetal *Erythrocebus patas* monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, *20* : 91-100.
12. GUAY LA, 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.
13. 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.
14. JOURDAIN G, NGO-GIANG-HUONG N, TUNGYAI P et al. Exposure to intrapartum single-dose nevirapine and subsequent maternal 6-month response to NNRI-based regimens. 41LB
15. KOREN B, PASTUSZAK A, ITO S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*, 1998, *338* : 1128-1137.
16. LALLEMANT M, JOURDAIN G, LE CŒUR S et al. A randomized, double-blind trial assessing the efficacy of single-dose perinatal nevirapine added to a standard zidovudine regimen for the prevention of mother-to-child transmission HIV-1 in Thailand. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 40LB.

17. 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.
18. LANDREAU-MASCARO A, BARRET B, MAYAUX MJ et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet*, 2002, *359* : 583-584.
19. LANGLET P, GUILLAUME MP, DEVRIENDT J et al. Fatal liver failure associated with nevirapine in a pregnant HIV patient : the first reported case. *Gastroenterol*, 2000, *118 (Suppl. 2)* : 101st annual meeting of the American Gastroenterological Association, San Diego, 2000, abstract 6623.
20. LE CHENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYEAUX C et al. Enquête périnatale française study group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, *17* : 2053-2061.
21. LYONS F, HOPKINS S, MCGEARY A. et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy. A word of caution. 2nd IAS conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003, late breaker, abstract F3/4.
22. MANDELBROT L, BURGARD M, TEGLAS JP et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS*, 1999, *13* : 2143-2149.
23. 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.
24. 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.
25. 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). 9th CROI, Washington, 2002, abstract LB14.
26. MARTINEZ E, COLL O, SUY A et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. 8th International Workshop on HIV Observational Databases, Montreux, 2004.
27. MAYAUX MJ, DUSSAIX E, IZOPET J et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type1 : the French Perinatal Cohort Study. *J Infect Dis*, 1997, *175* : 172-175.
28. MAZHUDE C, JONES S, MURAD B et al. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS*, 2002, *16* : 1566-1568.
29. MOFENSON LM, McINTYRE JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet*, 2000, *355* : 2237-2244.
30. MORRIS AB, CU-UVIN S, HARWELL JI et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; *25* : 306-311.
31. OLIVERO OA, ANDERSON LM, DIWAN BA et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT) : tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst*, 1997, *89* : 1602-1608.

32. SHAFFER N, CHUACHOOWONG R, MOCK PA et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand. *Lancet*, 1999, *353* : 773-780.
33. SHAPIRO DE, SPERLING RS, 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.
34. SHAPIRO DE, TUOMALA R, POLLACK H. Mother-to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery, and viral load in 2 895 US women (PACTG 367). 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 99.
35. SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med*, 1996, *336* : 1621-1629.
36. STERN JO, ROBINSON PA, LOVE J et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, *34* : S21-33.
37. TAHA TE, KUMWENDA NI, GIBBONS A et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 : NVAZ randomised clinical trial. *Lancet*, 2003, *362* : 1171-1177.
38. WUTZLER P, THUST R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey. *Antiviral Research*, 2001, *49* : 55-74.

ANNEXE

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.

Circulaire DGS n° 09 du 29 janvier 1993 relative au dispositif de dépistage anonyme et gratuit ou de dépistage gratuit du virus de l'immunodéficience humaine, non parue au Journal Officiel.

Organisation des pratiques de dépistage de la femme enceinte.

Les modalités et, en partie, les objectifs du dépistage prénatal du VIH chez les femmes enceintes sont énoncés par une circulaire du 29 janvier 1993 adressée à l'ensemble des services déconcentrés de santé.

Ce texte rappelle les conditions générales du dépistage du VIH et en précise certains aspects à l'intention des médecins, en ce qui concerne notamment le dépistage prénatal :

- le dépistage est volontaire (il peut être refusé) ;
- il doit être proposé au cours d'une « information-conseil personnalisé[e] » délivrée dans le cadre d'une consultation médicale. Cette dernière « est un moment privilégié pour informer l'intéressé[e] sur l'infection par le VIH, identifier avec [elle] d'éventuels facteurs de risque et lui donner des conseils de prévention. Le médecin doit, également, expliquer à l'intéressé[e] la signification du test et recueillir son consentement à la réalisation de celui-ci ». À l'occasion de la consultation prénatale, le médecin doit envisager avec la femme, selon les résultats du test, « les conséquences sur la poursuite de [la] grossesse » ;
- « les résultats, qu'ils soient négatifs ou positifs, sont toujours remis à l'intéressé[e] dans le cadre d'une consultation médicale d'information-conseil personnalisé ». À cette occasion, les démarches de sensibilisation aux pratiques de prévention doivent être renouvelées et, en cas de séropositivité, le médecin doit engager la femme à bénéficier d'une prise en charge précoce à la fois médicale et psycho-sociale ;
- toute consultation de dépistage doit prévoir une « articulation avec une ou des consultations(s) à même d'offrir un suivi médical aux personnes infectées », ainsi qu'une « articulation avec des structures de soutien psychologique et social » ;
- enfin, dans les consultations prénatales de protection maternelle et infantile (PMI) désignées, la personne à qui est proposé ou qui demande un test de dépistage bénéficie de la gratuité.

Désir d'enfant et assistance médicale à la procréation

Le désir d'enfant et celui de fonder une famille sont de plus en plus souvent exprimés par les personnes séropositives. La prise en charge médicalisée incluant le recours éventuel à une des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) peut permettre de réduire considérablement le risque de transmission virale au sein du couple et/ou de traiter un problème d'infertilité. Le désir des personnes infectées de fonder une famille et d'avoir des enfants est légitime. Cependant il est encore souvent source d'angoisses et d'incertitudes qui nécessitent une information et un accompagnement médical adaptés.

Plusieurs équipes françaises se sont organisées pour la prise en charge de ces couples, initialement au sein de protocoles de recherches soutenues par l'ANRS [1, 2], puis dans le cadre légal défini par l'arrêté du 10 mai 2001. Le bilan de l'activité de ces trois dernières années se révèle très positif car non seulement il montre que cette activité répond à l'attente des couples et à une demande qui continue de progresser, mais aussi il apporte de nombreuses informations permettant d'améliorer et d'adapter les conditions de prise en charge individuelle.

Plus de 1 000 couples se sont adressés aux différents centres ayant mis en place des structures d'accueil de prise en charge des couples par AMP, incluant les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif, ceux dont la femme est séropositive et les couples dont les deux partenaires sont infectés. La mise en place des activités d'AMP est trop récente pour faire un bilan complet et exhaustif, mais il est déjà possible d'affirmer que près de la moitié des couples éligibles dont l'homme est séropositif peuvent espérer voir leur projet parental se réaliser et qu'à ce jour, aucun cas d'infection de l'enfant n'a été rapporté.

Il est nécessaire que la prise en charge ne débute pas trop tardivement. En effet la fertilité féminine baisse avec l'âge, et celle-ci est accentuée par l'AMP. Il est donc recommandé de ne pas trop retarder un projet d'enfant envisagé par les couples. La prise en charge des femmes séropositives fait apparaître des problèmes de fertilité. Au total, environ la moitié d'entre elles peuvent espérer avoir un enfant.

Près d'une douzaine de centres ont déclaré une intention de fonctionner et une dizaine sont maintenant effectifs, dont trois à Paris (Cochin/Necker, La Pitié-Salpêtrière et Bichat) et six en province (dont Toulouse, Strasbourg, Marseille, Lyon et plus récemment Nancy et Rennes). Les

listes d'attente étant maintenant moins longues, les délais de prise en charge peuvent être plus rapides mais l'attente peut être de plusieurs mois avant d'obtenir une grossesse et les échecs sont possibles, comme dans toute AMP.

Les contacts entre l'équipe spécialisée des centres d'AMP et les médecins VIH référents sont indispensables ; les messages délivrés doivent être clairs pour que les informations données aux patients soient homogènes. Il faut aussi rappeler, pour les femmes séropositives, l'intérêt des consultations préconceptionnelles avec l'équipe qui assurera le suivi thérapeutique de l'infection pendant la grossesse, afin de prévenir au mieux le risque de transmission virale et de toxicité chez l'enfant. Là encore une bonne articulation avec l'équipe assurant l'AMP est importante. Enfin, l'écoute des couples et leur suivi après la naissance de l'enfant doivent être renforcés pour ne pas les laisser seuls après une période de forte médicalisation

Les co-infections par le VHC et/ou le VHB sont fréquentes (pour le VHC : 20 à 40 p. 100 des couples selon les séries). Si la co-infection ne modifie pas fondamentalement les conditions de réalisation de l'AMP, il n'est pas possible d'ignorer l'évolutivité de la maladie hépatique, ce qui souligne ici encore l'importance du lien avec le médecin référent VIH ou l'hépatologue.

Enfin, si le développement des pratiques de l'AMP est apparu pour certains un peu lent en France [3-6], la réglementation mise en place et l'attention portée tant par les pouvoirs publics que par le corps médical à cette question ont permis qu'aujourd'hui la prise en compte du désir d'enfant se déroule dans des conditions souvent plus satisfaisantes que dans bien d'autres pays. De nombreuses interrogations et incertitudes persistent cependant. Elles justifient que les recherches se poursuivent, notamment pour apprécier l'impact des traitements antirétroviraux sur les cellules sexuelles [7] et le développement embryonnaire à court, moyen et long terme : la mise en place d'un registre national des issues de grossesse reste donc plus que jamais d'actualité pour les naissances par procédure d'AMP chez les couples porteurs d'infection virale.

ÉCOUTER, INFORMER, ORIENTER

Le désir d'enfant, qu'il puisse ou non aboutir, 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*. L'écoute, le dialogue, une information objective, précise et compréhensible permettront à la personne et au couple de prendre leur décision en connaissance de cause et d'en assumer les conséquences.

Chaque fois que nécessaire, les couples doivent être orientés vers une équipe spécialisée ayant de préférence une expérience de l'aide à la procréation en « contexte viral », afin d'apporter une information complémentaire et d'évaluer de manière plus précise la situation au regard des connaissances scientifiques et des techniques médicales actuelles [8, 9].

La situation de l'infection par le VIH, condition d'accès à l'AMP, permettra de préciser l'éligibilité des couples à la procédure. Tous, en effet, ne seront pas éligibles.

ÉVALUER LA SITUATION DE FERTILITÉ DU COUPLE

Il faut rappeler que la pratique de rapports sexuels non protégés entre partenaires de couples sérodifférents ne peut en aucun cas être recommandée pour la conception naturelle, en raison du risque de contamination qu'elle comporte. Le couple doit être informé et orienté vers les techniques d'AMP permettant d'éviter toute contamination. L'AMP permet de maintenir la prévention de la transmission du VIH au sein des couples tout en leur permettant de devenir parents.

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'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 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 (*voir ci-dessous*).

CADRE LÉGAL ET RÉGLEMENTAIRE

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.

Cet arrêté a permis de très bien encadrer cette nouvelle activité et le bilan très positif de ces dernières années en témoigne largement. Cependant, certains points mériteraient d'être réajustés du fait de l'évolution des connaissances.

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 par le VIH évoluée non traitée de façon optimale. Pour les patients co-infectés par le VHC et/ou le VHB, une évaluation de la fonction hépatique est nécessaire.

La liste des centres ayant l'autorisation de prise en charge des patients à risque viral inclut actuellement trois centres à Paris (hôpitaux de Cochin/ Necker, Pitié-Salpêtrière et Bichat) et trois centres en province (Toulouse, Lyon et Strasbourg). Ces centres peuvent, dès à présent, fournir aux médecins et aux couples toute information utile. D'autres centres ont déclaré leur intention de débiter cette activité. Les coordonnées des centres sont mentionnées en annexe, la mise à jour pouvant être obtenue auprès de la DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, ministère de la Santé).

**Conditions de prise en charge des couples à risque viral pour le VIH
(d'après l'arrêté du 10 mai 2001)**

- Remplir les conditions réglementaires d'accès à l'AMP :
 - couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
 - évaluation du projet d'enfant au cours d'entretiens avec les psychologues de l'équipe ;
 - les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.
- Proposition préalable des alternatives sans risques (adoption, sperme de donneur) :
 - engagement du couple à une sexualité protégée ;
 - prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.
- *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 log₁₀ pendant les quatre mois précédents ;
 - charge virale du liquide séminal < 10 000 copies/ml ;
 - absence de détection virale (ARN-VIH ou ADN proviral) dans la fraction de spermatozoïdes ;
 - le choix de la technique d'AMP sera fonction de la charge virale initiale du sperme et de la fertilité de l'homme ;
 - un suivi trimestriel de l'homme est nécessaire ;
 - la femme doit être séronégative pour VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge ;
 - un test sérologique VIH chez la femme doit être fait avant l'AMP ;
 - le suivi sérologique sera effectué à deux semaines, trois et six mois de grossesse et à l'accouchement ;
 - il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.
- *Femme séropositive pour le VIH-1 :*
 - ayant un suivi régulier, traitée ou non, sans maladie évolutive ;
 - CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
 - ARN-VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log₁₀ dans les quatre mois précédents ;
 - informations pour l'aide à la décision qui prendra en compte le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse ;
 - prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance par des équipes spécialisées (voir Chapitre 13).

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT L'HOMME EST SÉROPOSITIF POUR LE VIH

Ces couples représentent actuellement le plus grand nombre de demandes ; l'objectif de la prise en charge est la réduction maximale du risque de contamination de la partenaire. Les premiers résultats des deux protocoles menés en France (Paris et Toulouse) avaient montré la faisabilité de ce type de prise en charge qui peut maintenant être élargi et individualisé, en prenant en compte non seulement le contexte des traitements pour l'infection par le VIH mais aussi celui lié à d'éventuels problèmes de fertilité masculine [10, 11].

Le choix de la technique de procréation (ICSI, IUI ou FIV, voir le glossaire pour les définitions) est fait selon les 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. À ce jour, aucun cas d'infection d'enfant n'a été rapporté, y compris dans des séries d'autres équipes européennes.

Les principaux résultats obtenus en France, incluant notamment les résultats obtenus à Cochin et à Toulouse et incluant plus de 600 couples, montrent que pour les couples éligibles pris en charge par ICSI ou par FIV, 32 à 35 p. 100 ont un enfant. Pour les couples pris en charge par IUI, les résultats sont positifs dans 14 à 18 p. 100, selon les séries.

L'arrêté du 10 mai 2001 définit précisément les conditions d'accès à l'AMP pour les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH. Cependant, il n'est pas précisément indiqué la conduite à tenir lorsque le critère concernant la détection du virus dans le sperme n'est pas validé : faut-il tout simplement récuser le couple ? Faut-il programmer une nouvelle quantification ultérieure, si oui, dans quels délais ? *Cette situation peut être délicate pour le médecin référent qui doit faire part au couple des résultats des tests de détection dans le sperme et leur annoncer qu'ils ne pourront pas accéder à une prise en charge en AMP.*

En pratique, quatre situations peuvent se présenter.

Cas des patients recevant un traitement antirétroviral

L'ARN-VIH du plasma sanguin est stable ou sans augmentation de plus de $0,5 \log_{10}$ dans les quatre mois précédents et celui du liquide séminal inférieur à 10 000 copies/ml. La prise en charge se fera selon les conditions définies par l'arrêté (absence de détection virale dans la fraction finale).

Cas des patients recevant un traitement antirétroviral inefficace dans le compartiment génital

C'est le cas de patients dont la charge virale plasmatique est contrôlée (charge virale indétectable ou sans augmentation de plus de $0,5 \log_{10}$ dans les quatre mois précédents) mais une charge virale VIH dans le liquide séminal supérieure à 10 000 copies/ml.

En effet, la diffusion des molécules antirétrovirales étant variable dans le compartiment génital, une combinaison efficace sur le contrôle de la réplication dans le compartiment sanguin peut être sous-optimale dans le compartiment génital [12-14]. Il convient, donc dans de tels cas, de proposer une modification du traitement antirétroviral en cours, en favorisant une combinaison associant des molécules dont la diffusion est bonne dans le tractus génital masculin. Les IN et INN atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin [15-17]. En revanche, au sein de la classe des IP, seul l'indinavir associé à de faibles doses de ritonavir, ainsi que l'atazanavir diffusent dans le tractus génital masculin, permettant d'obtenir des concentrations dans le liquide séminal suffisantes [17-19]. Pour les autres inhibiteurs de la protéase, notamment le nelfinavir, le saquinavir et le lopinavir, les concentrations se révèlent faibles, voire nulles dans le liquide séminal [17, 20-22].

Si les paramètres virologiques le permettent, des recueils de sperme seront programmés, et lorsque suffisamment de paillettes auront été congelées, le patient pourra, s'il le souhaite et avec l'accord de son médecin référent, reprendre la combinaison thérapeutique initiale.

Par ailleurs, si le compte des leucocytes génitaux est élevé, qu'il soit associé ou non à une charge virale élevée [23], *une spermoculture doit être réalisée. Une exploration andrologique peut être indiquée pour la recherche de facteurs favorisant cette situation et dans le but d'optimiser les conditions spermologiques.* Un traitement antibiotique peut réduire le nombre de leucocytes et entraîner une extinction de la production virale [24], même en l'absence de germe identifié. Les fluoroquinolones ou les cyclines représentent l'antibiothérapie de choix. En pratique, il reviendra à l'équipe pluridisciplinaire d'adapter la conduite à tenir au cas par cas.

Cas des patients en situation d'échec thérapeutique

Dans cette situation, le projet parental est compromis et c'est le contrôle de la maladie VIH qui est prioritaire. Ce projet sera différé jusqu'à l'obtention d'une efficacité thérapeutique satisfaisante et il sera ré-évalué en concertation avec le médecin référent VIH et l'équipe d'AMP.

Cas des patients non traités, car n'ayant pas d'indication à un traitement antirétroviral

Il convient dans un premier temps d'évaluer l'ARN-VIH dans le liquide séminal. *Si la charge virale séminale est inférieure à 10 000 copies/ml, la prise en charge par AMP pourra débiter.*

Si la charge virale du liquide séminal est supérieure à 10 000 copies/ml, il est recommandé de proposer une initiation de traitement qui devrait réduire la charge virale dans le compartiment génital dans un délai de l'ordre de 3 à 6 mois. En effet, des études ont montré que la décroissance de la charge virale dans le compartiment génital pouvait être retardée par rapport à celle du plasma sanguin [13]. Le choix de ce premier traitement favorisera une association de molécules diffusant correctement dans le compartiment génital masculin afin d'assurer une efficacité optimale sans délai. Il est possible d'interrompre le traitement dès lors que le matériel congelé est suffisant pour plusieurs tentatives.

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT LA FEMME EST SÉROPOSITIVE

Lorsqu'une femme séropositive désire un enfant, la prévention de la transmission materno-fœtale et la réduction de la toxicité des traitements antirétroviraux sur le fœtus dominent la problématique. Cependant, les problèmes d'infertilité peuvent exister. De fait deux situations peuvent se présenter.

Cas des femmes sans problème de fertilité

La demande d'« aide à la conception » chez ces couples est un moment possible d'articulation entre le suivi VIH de la patiente et le suivi de la grossesse et de l'enfant, articulation qui fait trop souvent défaut dans les grossesses non « programmées ». Ce conseil préconceptionnel fait le point sur la situation immunovirologique (VIH, co-infections, vaccination antirubéolique), informe sur le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant, juge de la nécessité d'adapter le traitement antirétroviral en vue de la grossesse, en établissant le lien entre le médecin VIH et l'équipe gynéco-obstétricale (maternité, obstétricien, pédiatre).

Cette consultation permet également de juger de la nécessité d'un bilan de fertilité du couple avant la réalisation des *auto-inséminations*, en fonction des antécédents du couple et surtout de l'âge de la femme : après 38 ans, du fait de la dégradation rapide de la fertilité naturelle, la pratique des auto-inséminations ne doit pas retarder la prescription d'un bilan de fertilité minimal (hystérosalpingographie, dosages hormonaux, et spermogramme) qui orientera rapidement vers l'AMP en cas d'anomalie. Avant 38 ans, il paraît raisonnable de ne pas proposer plus de quelques mois d'auto-inséminations sans exploration du couple.

Pour prévenir la transmission de l'infection à l'homme, l'AMP n'est pas forcément nécessaire, puisque 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 : l'auto-insémination est faite par le couple sans intervention médicale. Le moment adéquat correspond au dernier jour de température basse de la courbe thermique, entre le 12^e le 14^e jour pour un cycle de 28 jours. Le sperme est recueilli par l'homme, soit par masturbation (récipient propre, par exemple petits pots stériles à examen vendus en pharmacie), soit lors d'un rapport avec un préservatif spécial ne comportant aucun spermicide. L'injection du sperme au fond du vagin doit se faire sans délai à l'aide d'une seringue ou d'une pipette en plastique.

En cas d'échec des auto-inséminations, ou s'il existe un problème de fertilité

L'AMP peut être proposée selon la réglementation (arrêté du 10 mai 2001), en suivant les indications et les modalités habituelles de l'AMP. L'expérience de la prise en charge en AMP des femmes séropositives, a récemment permis d'identifier quelques difficultés spécifiques de l'infection par le VIH [11] :

– l'âge des femmes est plus élevé, car la découverte de l'infection a souvent fait retarder le projet d'enfant, pour des raisons médicales. Or, l'âge influe sur les taux de succès, et il est donc souhaitable, lorsque le projet d'enfant est décidé, de ne pas différer la prise en charge ;

– le VIH est souvent associé à d'autres facteurs d'infertilité, notamment tubaires, liés aux autres MST. Il est donc plus fréquent d'avoir recours à la FIV, mais elle requiert une fonction ovarienne parfaite et ses taux de succès sont dépendants de l'âge. C'est aussi une technique beaucoup plus lourde ;

– la fonction ovarienne elle-même pourrait être altérée par l'infection par le VIH, ce qui peut diminuer les chances de grossesse, voire empêcher le recours à la FIV ;

– les grossesses gémellaires sont moins que jamais souhaitables, du fait de l'augmentation des complications obstétricales qui majorent le risque de transmission du VIH de la mère aux enfants. Tout doit être fait pour éviter ces grossesses gémellaires, au prix parfois d'une AMP moins rapidement efficace lorsque les chances de grossesse sont élevées (remplacement d'un seul embryon, stimulations moins fortes).

La prise en charge de la grossesse se fera selon les recommandations formulées pour les femmes séropositives dans le chapitre 13.

État actuel des premiers résultats de prise en charge des femmes séropositives

Près d'une centaine de couples dont la femme était séropositive ont été pris en charge en France à Cochin, Strasbourg et Toulouse (uniquement par insémination dans ce dernier). Deux des centres ont récemment rapporté les résultats suivants : 64 couples ont déjà eu au moins un cycle de traitement. À Cochin (Paris), 40 couples ont eu 56 cycles d'IIU et 22 cycles de FIV (ou ICSI). Dix grossesses évolutives ont été obtenues (dont 2 gémellaires), et 6 enfants sont déjà nés. À Strasbourg, 24 couples ont eu 4 cycles d'IIU et 39 cycles de FIV, et 8 grossesses évolutives ont été obtenues, 7 enfants sont nés. Tous les enfants nés sont séronégatifs.

PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT LES DEUX PARTENAIRES SONT SÉROPOSITIFS

Ces couples doivent recevoir un conseil médical et une prise en charge adaptés par AMP en cas d'infertilité au sein du couple. 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 ou s'ils ne veulent pas prendre le risque de contaminations avec de nouvelles souches virales. Il est souhaitable que ces couples soient informés que le recours à l'AMP est possible et qu'il soient orientés vers les centres spécialisés. La prise en charge de ces couples peut être effectuée par un certain nombre d'équipes, elle sera adaptée à la situation du couple selon les conditions réunies dans les deux paragraphes précédents (conformément aux recommandations de l'arrêté du 10 mai 2001 concernant la situation de l'homme et celle de la femme).

PRISE EN CHARGE DES COUPLES VIH DONT L'UN OU LES DEUX PARTENAIRES PRÉSENTENT UNE CO-INFECTIION VHC ET/OU VHB

La prise en charge de ces couples dont l'un ou les deux partenaires sont co-infectés par le VHC et/ou le VHB ne pose pas de problème spécifique en termes d'AMP. Toutefois, l'évaluation complète de la fonction hépatique est indispensable pour qu'un dossier médical complet soit adressé à l'équipe d'AMP qui restera en relation avec le médecin référent VIH ou avec l'hépatologue. Cette évaluation permettra notamment de discuter de l'intérêt d'un traitement de l'hépatite. En cas d'absence de résultat dans le dossier, un test sérologique VHC et/ou VHB sera systématiquement proposé au couple. Il est recommandé de proposer systématiquement la vaccination VHB au partenaire séronégatif.

Dans le cas où l'homme est co-infecté par le VIH et par le VHC, un test virologique avec recherche de VHC dans le sperme est réalisé, même si le résultat n'a pas d'incidence sur la prise en charge. Les résultats obtenus à ce jour par les différentes équipes montrent que la charge virale VHC est faible, voire indétectable chez près de 70 p. 100 des patients [25, 26]. De ce fait, la technique de préparation des fractions finales assure non seulement la sécurité virale pour le VIH, mais aussi pour le VHC. Cette surveillance virologique a été mise en place du fait du risque nosocomial du VHC au laboratoire (contamination à partir du matériel utilisé).

Actuellement, toutes les équipes ne sont pas à même de prendre en charge les cas de co-infections par le VHB. Il est recommandé de systématiquement proposer la vaccination VHB aux femmes non immunisées prises en charge en AMP.

RAPPEL DES CONTRAINTES DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Recourir à l'AMP lorsque l'un des partenaires est infecté par le VIH impose les mêmes contraintes et les mêmes difficultés que dans le cas d'un couple infertile. L'AMP ne permettra pas à tous les couples qui le souhaitent d'avoir un enfant. En effet, il peut exister des situations, liées ou non à l'infection par le VIH, qui empêchent de recourir à l'AMP, notamment l'âge de la femme qui est un facteur limitant majeur. D'autre part, ces techniques ne permettent pas toujours d'obtenir une grossesse, et l'on estime qu'environ un couple sur deux à un sur trois pourra avoir un enfant au terme de la prise en charge.

Si l'AMP permet d'obtenir une grossesse avec un maximum de sécurité, elle présente des contraintes importantes, d'ordre réglementaire ou technique.

– sa réalisation est soumise à la loi de bioéthique de 1994 (qui vient juste d'être révisée) : actuellement, seuls les couples hétérosexuels mariés ou pouvant justifier d'une vie commune d'au moins deux ans y ont accès. Elle est prise en charge à 100 p. 100 par l'Assurance maladie après demande d'entente préalable ;

– longueur des procédures : la prise en charge pluridisciplinaire impose des rendez-vous multiples, des examens complémentaires successifs, et il s'écoule fréquemment plusieurs mois entre le premier rendez-vous et le début effectif des cycles de traitement ;

– lourdeur psychologique pour le couple et plus particulièrement pour la femme : 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 ;

– investissement physique de la femme : injections, prises de sang, échographies, consultations fréquentes, effets secondaires des stimulations (douleurs, gonflements, hyperstimulations) ;

– taux de succès peu élevés pour chaque cycle de traitement : c'est souvent la répétition des cycles qui permet d'obtenir un succès 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 pour justifier des techniques aussi lourdes. Chaque situation doit bien sûr être évaluée individuellement.

Les chances de succès de chaque couple sont difficiles à estimer. Par insémination, les chances de grossesse sont d'environ 15 p. 100 par cycle, et environ 25 p. 100 pour les fécondations in vitro. Mais les inséminations peuvent être répétées chaque mois, alors qu'il est difficile de faire plus de 2 ou 3 FIV par an. Les couples doivent être informés que le risque de grossesse multiple (gémellaire) est proche de 15 p. 100 en insémination et de 20 p. 100 en FIV.

INSÉMINATION AVEC SPERME DE DONNEUR ET ADOPTION

L'insémination de sperme de donneur anonyme (indemne de contamination par le VIH et par les virus des hépatites) représente une alternative dont les couples doivent être informés. L'expérience montre que cette technique peut être choisie par certains couples qui ne veulent pas s'engager dans l'AMP intraconjugale. Cette technique est aussi indiquée en cas de stérilité masculine avec impossibilité réelle de réaliser une prise en charge intraconjugale. En 2002, 19 couples dont l'homme était VIH+ ont sollicité une AMP avec sperme de donneur dans les CECOS. Par ailleurs, un certain nombre de couples ayant eu un premier enfant par don de sperme, à l'époque où une AMP intraconjugale n'était pas possible, souhaitent avoir un deuxième voire un troisième enfant. Les modalités de cette nouvelle procréation font l'objet d'entretiens approfondis. Après réflexion, la plupart des couples choisissent de procréer à nouveau par don de sperme, ne souhaitant pas créer de différences aux conséquences conscientes ou inconscientes imprévisibles entre leurs enfants. Ceci est d'autant mieux accepté que la naissance et le développement du premier enfant se sont déroulés sans problème.

L'*adoption* d'un enfant peut également être envisagée. Cependant, l'obtention d'un agrément d'adoption pour les personnes séropositives est

encore très difficile alors que, sur le principe, la loi ne s'y oppose pas. À ce sujet, l'information des DASS se révèle actuellement très insuffisante.

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 référents puissent informer et orienter les patients intéressés par cette prise en charge. L'ensemble des résultats obtenus ces dernières années par les équipes françaises démontre l'intérêt de l'AMP pour avoir un enfant, tout en diminuant au maximum le risque de transmission à leur partenaire. Les résultats en termes de grossesse sont supérieurs à ceux obtenus pour les couples classiquement pris en AMP puisque qu'ils montrent que près de la moitié des couples peuvent espérer voir aboutir leur projet parental.

Points forts

- Des techniques d'assistance médicale à la procréation permettent d'éviter la transmission à l'enfant du VIH ou du virus des hépatites.
- Le désir d'enfants est une demande de plus en plus exprimée par les couples concernés par le VIH. Il est légitime de répondre à ces demandes, y compris en cas de problèmes d'infertilité masculine ou féminine. Une information doit pouvoir être donnée à ces couples sur les modalités de prise en charge et leur efficacité.
- Une douzaine de centres spécialisés en assistance médicale à la procréation peuvent prendre en charge ces demandes.
- Près de la moitié des couples éligibles ayant eu recours à l'AMP ont vu leur projet parental se réaliser, même si parfois avec de longs délais.
- L'auto-insémination peut être envisagée chez la femme séropositive pour prévenir l'infection du partenaire.
- Il est indispensable de bien documenter les dossiers médicaux concernant les co-infections VHC ou VHB.
- Il faut éviter de trop différer les projets d'enfant car la fertilité féminine baisse avec l'âge.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *avant d'adresser un couple pour une prise en charge d'AMP, de réaliser un bilan complet de l'infection par le VIH et des éventuelles co-infections ;*
- *de réviser l'arrêté du 10 mai 2001 pour notamment étendre les possibilités de prise en charge en AMP ;*
- *de réfléchir à la mise en place d'un registre des issues de grossesse à risque viral prises en charge en AMP.*

BIBLIOGRAPHIE

1. DAUDIN M, PASQUIER C, IZOPET J et al. Le protocole ANRS 096 : prise en charge en assistance médicale à la procréation des couples sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH. Résultats préliminaires de Toulouse. *Reprod Hum Horm*, 2001, *14* : 365-369.
2. 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. 17th annual meeting, 2001.
3. MARINA S, MARINA F, ALCOLEA R et al. Human immunodeficiency virus type1 : serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 1998, *70* : 35-39.
4. SEMPRINI AE, FIORE S, PARDI G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *Lancet*, 1997, *349* : 1401-1402.
5. PENA JE, KLEIN J, THORNTON M. et al. Successive pregnancies with delivery of two healthy infants in couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection. *Fertil Steril*, 2002, *78* : 421-423.
6. SAUER MV, CHANG PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertiliation with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, *186* : 627-633.
7. DULIOUST E, DU AL, COSTAGLIOLA D et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod*, 2002, *17* : 2112-2118.
8. GILLING-SMITH C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. *AIDS Read*, 2000, *10* : 581-587.
9. LERUEZ-VILLE M, DE ALMEIDA M, TACHET A et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples : the need for viral validation of processed semen. *AIDS*, 2002, *16* : 2267-2273.
10. BUJAN L, PASQUIER C, LABEYRIE E et al. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil Steril*, 2004, in press.
11. OHL J, PARTISANI M, WITTEMER C et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples : 18 months of experience. *Hum Reprod*, 2003, *18* : 1244-1249.
12. TACHET A, DULIOUST E, SALMON D et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS*, 1999, *13* : 823-831.
13. LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E, COSTAGLIOLA D et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy : an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS*, 2002, *16* : 486-488.
14. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, *18* : 447-457.
15. PEREIRA AS, KASHUBA AD, FISCUS SA et al. Nucleoside analogues achieve high concentrations in seminal plasma : relationship between drug concentration and virus burden. *J Infect Dis*, 1999, *180* : 2039-2043.
16. TAYLOR S, REYNOLDS H, SABIN CA et al. Penetration of efavirenz into the male genital tract : drug concentrations and antiviral activity in semen and blood of HIV-1-infected men. *AIDS*, 2001, *15* : 2051-2053.

17. GHOSN J, CHAIX ML, PEYAVIN G et al. Penetration of enfuvirtide, tenofovir, efavirenz, and protease inhibitors in the genital tract of HIV-1 infected men. *AIDS*, 2004, in press.
18. VAN PRAAG RM, WEVERLING GJ, PORTEGIES P et al. Enhanced penetration of indinavir in cerebrospinal fluid and semen after the addition of low-dose ritonavir. *AIDS*, 2000, *14* : 1187-1194.
19. RANDALL D, AGARWALA S, MUMMANENI V et al. Tissue compartment concentrations of atazanavir in cerebrospinal fluid, seminal fluid and plasma in HIV+ subjects. 42nd ICAAC. San Diego, 2003.
20. TAYLOR S, BACK DJ, DRAKE SM et al. Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-infected men : differential penetration of indinavir, ritonavir and saquinavir. *J Antimicrob Chemother*, 2001, *48* : 351-354.
21. LAFEUILLADE A, SOLAS C, HALFON P et al. Differences in the detection of three HIV-1 protease inhibitors in non-blood compartments : clinical correlations. *HIV Clin Trials*, 2002, *3* : 27-35.
22. SANKATSING SU, DROSTE J, BURGER D et al. Limited penetration of lopinavir into seminal plasma of HIV-1-infected men. *AIDS*, 2002, *16* : 1698-1700.
23. BUJAN L, DAUDIN M, MATSUDA T et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*, 2004, *18* : 757-766.
24. SADIQ ST, TAYLOR S, KAYE S et al. The effects of antiretroviral therapy on HIV-1 RNA loads in seminal plasma in HIV-positive patients with and without urethritis. *AIDS*, 2002, *16* : 219-225.
25. LERUEZ-VILLE M, KUNSTMANN JM, DE ALMEIDA M et al. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet*, 2000, *356* : 42-43.
26. PASQUIER C, DAUDIN M, RIGHI L et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*, 2000, *14* : 2093-2099.

ANNEXE 1

Équipes multidisciplinaires ayant fait une déclaration de fonctionnement pour la prise en charge en assistance médicale à la procréation de patients à risque viral.

Établissements ayant présenté une déclaration de prise en charge en AMP de patients à risque viral	Lieu	Situations prises en charge
Hôpitaux Cochin-Saint-Vincent de Paul et Necker (AP de Paris)	Centre d'AMP, 123, boulevard de Port-Royal, 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-Béclère (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	VIH, VHC, VHB
	6, rue Rocca13417 Marseille Cedex 08	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 (Pr Barbarino-Monnier ; Pr 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 laboratoire de biologie de la reproduction (Pr Mayer et Mathieu)	Maternité, hopital Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex	VIH, VHC, VHB

Ces centres ont adressé à la DHOS 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. *Il faut donc considérer cette liste comme provisoire et non définitive.*

ANNEXE 2 : 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. Le but est d'obtenir un nombre optimum d'ovules (8 à 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. 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 grossesse 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 intracervicale [IIC] ; utérus : insémination intra-utérine [IIU]). Pour l'IIU, les spermatozoïdes doivent être isolés du plasma séminal et sélectionnés pour leur fonctionnalité. Pour les IA, la stimulation doit être légère pour éviter le risque de grossesse multiple.

- *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 matus-*

res 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.

- *Congélation* : elle permet de conserver les spermatozoïdes et les embryons dans l'azote liquide. Il n'y a pas de durée limite de conservation. Les spermatozoïdes appartiennent à l'homme et à lui seul. Les embryons appartiennent au couple et ne peuvent être utilisés pour un transfert embryonnaire que si les deux partenaires sont consentants.

- *Techniques de préparation du sperme* : il s'agit des méthodes permettant de séparer les spermatozoïdes mobiles des autres éléments du sperme. Ces méthodes sont classiquement utilisées en AMP. Dans le cas de prise en charge d'homme infecté par le VIH, des tests virologiques seront effectués afin de valider les fractions qui seront utilisées pour l'AMP (absence d'ARN viral détectable).

Infection par le VIH-2

L'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France (444 patients répertoriés au total dans la base de données DMI-2 au 2^e semestre 2002), mais présente des caractéristiques cliniques et virologiques la distinguant de l'infection par le VIH-1 et justifiant une prise en charge individualisée. Il existe une cohorte VIH-2 multicentrique française, coordonnée par l'ANRS, qui regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France (n = 417).

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'infection par le VIH-2 est diagnostiquée dans trois quarts des cas chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, en particulier de la Guinée-Bissau, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal dénombre, comme la France, un grand nombre de cas en raison de ses échanges historiques avec des pays de forte prévalence.

La transmission du VIH-2 est plus faible que celle du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou materno-fœtale.

DONNÉES CLINIQUES ET VIROLOGIQUES

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus lent que celui du VIH-1, probablement en rapport avec une réplication virale moins importante. L'infection par le VIH-2 est donc considérée par les cliniciens comme de meilleur pronostic. Dans la cohorte VIH-2, la probabilité de ne pas développer un SIDA est de 95 p. 100 à 3 ans. Les marqueurs associés à une évolutivité clinique sont : l'âge supérieur à 40 ans, l'existence de symptômes du groupe B du CDC, un charge virale VIH-2 plasmatique positive, des CD4 inférieurs à 200/mm³. Cependant, toutes les manifestations cliniques décelées au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées avec le VIH-2 : infections opportunistes, affections tumorales, en particulier au cours des deux

dernières années correspondant probablement à une durée plus longue de l'infection.

La mesure de la charge virale VIH-2 n'a été que récemment mise au point par une technique de PCR en temps réel (seuil de sensibilité de 250 copies/ml) : cette technique n'est disponible que dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de la cohorte VIH-2. Cette mesure est actuellement disponible pour les patients suivis dans la cohorte.

Environ 50 p. 100 des patients VIH-2 ont une charge virale détectable (avec une médiane d'ARN plasmatique autour de 3 log₁₀ copies/ml) ; l'interprétation de la valeur de la charge virale VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1.

PRISE EN CHARGE

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée, comme pour VIH-1, en présence de :

- signes cliniques du groupe B ;
- diagnostic de pathologie indicative de SIDA ;
- nombre de lymphocytes 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 contrairement au VIH-1. Une valeur d'ARN-VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est à considérer comme très élevée par la technique actuellement disponible, et prédictive d'un risque évolutif clinique. Elle doit faire discuter l'initiation d'un traitement en tenant compte, comme dans l'infection à VIH-1, de l'évolution des lymphocytes CD4.

Les critères de choix du traitement antirétroviral sont identiques à ceux du VIH-1, excepté les INN, ainsi que le T20 (Fuzeon® inhibiteur de fusion), auxquels le VIH-2 est naturellement résistant. La majorité des patients porteurs du VIH-2 reçoivent donc un IP et 2 INN. La réponse au traitement antirétroviral fait l'objet d'études spécifiques en cours. Les effets indésirables des antirétroviraux semblent identiques à ceux décrits dans l'infection par le VIH-1 avec notamment des anomalies métaboliques et une cytotoxicité mitochondriale.

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.

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE (voir Chapitre 13)

Le taux de transmission materno-fœtale est estimé, en dehors de toute intervention thérapeutique, à 0,5 à 4 p. 100 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 du VIH-2 aux INN.

En l'absence d'indication maternelle et contrairement au VIH-1, 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. Il faut rappeler que le VIH-2 n'est pas sensible à la névirapine et à l'éfavirenz.

Points forts

- L'infection par le VIH-2 touche près de 500 patients en France, le plus souvent d'origine africaine.
- Bien que l'évolution naturelle de l'infection par le VIH-2 soit plus lente que dans l'infection par le VIH-1, on observe, dans la cohorte ANRS VIH-2, des patients avec un déficit immunitaire marqué qui passent au stade SIDA.
- La mesure de la charge virale VIH-2 nécessite un test spécifique réalisé dans quelques laboratoires spécialisés de virologie.
- L'interprétation des résultats de charge virale VIH-2 est différente par rapport au VIH-1. Une charge virale VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est prédictive d'un risque évolutif clinique.
- Les INN et le T20 ne sont pas actifs sur le VIH-2. Ces molécules ne doivent pas être utilisées chez ces patients.
- Chez les femmes enceintes infectées par le VIH-2, la prévention de la transmission mère-enfant, contrairement à l'infection par le VIH-1, est une monothérapie par l'AZT chez la mère (3^e trimestre si la femme n'a pas d'indication pour elle-même) et un traitement de l'enfant à sa naissance.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande :

- *d'inclure les patients infectés par le VIH-2 dans des cohortes épidémiologiques afin de mieux connaître leur devenir.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ARIYOSHI K, JAFFAR S, ALABI AS et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *AIDS*, 2000, 14 : 339-344.
2. 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.
3. DAMOND F, GUEUDIN M, PUEYO S et al. Plasma RNA viral load in human immunodeficiency virus type 2 subtype A and subtype B infections. *J Clin Microbiol*, 2002, 40, 10 : 3654-3659.

4. 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.
5. MATHERON S, MENDOZA-SASSI G, SIMON et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*, 1997, 11 : 934-936.
6. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected patients : the French ANRS Cohort. *AIDS*, 2003 ; 17 : 2593- 2601.
7. ODOVAN 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.
8. POPPER SJ, SARR AD, GUEYE NDIAYE 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.
9. SIMON F, MATHERON S, TAMALET C et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS*, 1993, 7 : 1411-1417.

Infections opportunistes et tumeurs

L'incidence toujours élevée des maladies opportunistes et leur part encore importante dans la mortalité des patients infectés par le VIH justifient que soient maintenues en 2004 la diffusion et l'actualisation des recommandations de prévention et de prise en charge les concernant. À titre d'exemple, en 2002, 27 p. 100 des personnes vivant avec le VIH dont le taux de lymphocytes CD4 était inférieur à 200/mm³ ne bénéficiaient pas d'une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose (base de données hospitalières françaises de l'infection VIH).

En sus des pathologies opportunistes « classiques », un paragraphe est consacré à la syphilis, compte tenu de la recrudescence actuelle de cette infection sexuellement transmise [1].

S'il est primordial de respecter les indications de mise en route initiale des prophylaxies primaires et secondaires, il est également important de veiller à les réinstaurer lorsqu'elles ont été interrompues après restauration immunitaire et que réapparaît une baisse de l'immunité consécutive à un arrêt du traitement antirétroviral ; cette décroissance attendue des lymphocytes CD4 doit être détectée à temps par une surveillance d'autant plus étroite que le nadir a été bas.

La restauration immunitaire induite par les antirétroviraux est la meilleure stratégie pour prévenir la survenue d'infections opportunistes. Il est donc fondamental de respecter les indications de mise en route des antirétroviraux. Chez les patients fortement immunodéprimés il est toutefois recommandé de s'assurer de l'absence de pathologie infectieuse latente avant d'introduire les antirétroviraux (réalisation de radiographie pulmonaire, fond d'œil et, au moindre doute, hémocultures pour mycobactéries et recherche de marqueurs de réactivation du CMV) car l'expression clinique de certaines infections peut être favorisée par une réaction inflammatoire amplifiée par la restauration immunitaire : il s'agit principalement des infections dues aux Herpesviridæ (HSV, VZV, CMV) et aux mycobactéries (tuberculose, mycobactéries atypiques) [2-3]. Dans ces infections, on peut être amené à différer l'initiation des antirétroviraux de plusieurs semaines après la mise en place du traitement de l'infection opportuniste ; ce délai permet de plus 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 pour lesquelles on ne dispose pas de traitements spécifiques (cryptosporidiose, LEMP...), le traitement

antirétroviral doit être débuté le plus rapidement possible, la restauration immunitaire étant le meilleur moyen de contrôler l'infection (voir Chapitre 4).

PNEUMOCYSTOSE ET TOXOPLASMOSE

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160/800 mg/j) pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j est recommandée lorsqu'il existe une hypoxie inférieure à 75 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours puis diminuée progressivement (durée totale de traitement corticoïde de 3 semaines).

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) en connaissant la toxicité et donc la difficulté à maintenir ce type de traitement.

L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg × 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

La prophylaxie secondaire de la pneumocystose est principalement le cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg (1 cp/j). Les traitements alternatifs peuvent être l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), la dapsone (Disulone[®] 100 mg/j) ou la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg).

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide[®] 100 mg le 1^{er} jour, puis 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 × 2/j) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine.

Un traitement anticonvulsivant est souvent associé au traitement antitoxoplasmique au cours des premières semaines de la phase d'attaque.

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire (ou encore traitement d'entretien) se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j associée à 25 mg × 3/sem d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j).

L'utilisation de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établie.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 16-I.

La *prévention de la pneumocystose* est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ (ou < 15 p. 100 des lymphocytes totaux). Elle est également recommandée si un patient est traité par chimiothérapie ou corticothérapie prolongée. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou un régime comprenant de l'atovaquone, constitue une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

La *prévention de la toxoplasmose* est justifiée en présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³ ; en l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement.

La *prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose)* comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration incluant 3 prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace pour la toxoplasmose que l'administration quotidienne du médicament.

Tableau 16-I Prophylaxie primaire pneumocystose/toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
Choix préférentiel	Bactrim® (160/800 mg/j)	Bactrim® (160/800 mg/j ou 80/400 mg/j)
Alternatives	Dapsone (50 mg/j) + Pyriméthamine (50 mg/sem) + Acide folinique (25 mg/sem)	Dapsone (50-100 mg/j) ou Atovaquone (1 500 mg/j) ou Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg)

Arrêt et reprise des prophylaxies sous HAART

Lorsque sous HAART, la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ (et >15 p. 100), vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [4-6]. Il semble prudent d'attendre

que la durée de restauration immunitaire persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [7, 8].

Cependant, il faudra penser à prescrire la prévention si le déficit immunitaire réapparaît 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 CD4 inférieur à 200/mm³, le risque de décroissance rapide des lymphocytes justifie une surveillance rapprochée clinique et biologique et il apparaît prudent de reprendre la prophylaxie avec une marge de sécurité supplémentaire (sans attendre le passage sous les 200 CD4/mm³).

TUBERCULOSE

Traitement curatif [9-12]

Bacilles tuberculeux sensibles

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de tri- ou de quadrithérapie incluant l'isoniazide (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 le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, ce traitement sera poursuivi par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante d'un IP ou d'un INN) et isoniazide.

La durée totale du traitement dépend de la localisation. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée 6 mois, voire 9 mois s'il existe une immunodépression profonde ou si les modalités d'administration habituelle n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 p. 100). Une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, pluriganglionnaire ou neuroméningée.

Une mauvaise observance est à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes. L'aide à la prise du traitement par un tiers en cas de mauvaise adhésion prévisible doit être envisagée.

Bacilles tuberculeux résistants

Une résistance à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol, pyrazinamide pour une durée de 18 mois.

Il n'est pas possible de codifier le traitement des tuberculoses multi-résistantes (définies par une résistance à au moins deux antituberculeux dont l'isoniazide et la rifampicine). Le choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide...) doit être décidé en milieu spécialisé et guidé par les données de l'antibiogramme. La durée du traitement recommandée est de 12 à 18 mois après la négativation bactériologique.

Interactions entre rifampicine, rifabutine et IP, INN

La *rifampicine*, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec tous les IP non associés au ritonavir. En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations inhibitrices.

L'utilisation concomitante de rifampicine et d'un IP « boosté » par le ritonavir semble toutefois possible, sous réserve d'augmenter la posologie de l'IP et de pouvoir mesurer ses concentrations plasmatiques [13, 14]. L'association des INN avec la rifampicine est déconseillée compte tenu d'une baisse significative de leur concentration plasmatique (diminution d'environ un tiers) ; l'utilisation concomitante de la rifampicine et de l'éfavirenz semble 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 16-II) tiennent compte de l'interaction réciproque, à savoir une diminution des concentrations de l'IP par un effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP (d'autant plus important que l'IP est associé à une faible dose de ritonavir) qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite, augmentant les risques d'uvéïte, d'arthralgies et de leucopénie.

La rifabutine doit être réduite de moitié à la posologie de 150 mg/j en association avec le nelfinavir. La rifabutine doit être réduite au quart de dose à la posologie de 150 mg trois jours par semaine lorsqu'elle est associée à un IP/r. 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.

Le recours à une trithérapie d'analogues nucléosi(t)idiques est une alternative (éventuellement transitoire) qui permet de ne pas être confronté à ces interactions et de simplifier la thérapeutique globale du patient : elle justifie toutefois une surveillance virologique rapprochée pour s'assurer du maintien de l'indéteçtabilité de la charge virale.

Tableau 16-II Interactions rifabutine, IP, INN

IP ⁽¹⁾	Posologie de rifabutine
NFV, 1 250 mg × 2/j	150 mg/j ou 300 mg × 2/sem
LPV/RTV 400/100 mg × 2/j	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
Tout IP associé à RTV 100 mg × 2/j	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
INN	
EFV, 600 mg/j	450 à 600 mg/j
NVP, 200 mg × 2/j	300 mg/j

(1) Le dosage de l'IP est recommandé.

N.B. : la consultation du site internet www.hiv-druginteractions.org permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Prophylaxie secondaire

Lorsque l'adhésion paraît satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles (contrairement aux pays du Sud) pour recommander une prophylaxie secondaire. Cependant, le risque potentiel de rechute impose une surveillance clinique et radiologique rapprochée [15].

Prophylaxie primaire

Deux types de mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition et la chimioprophylaxie.

Prévention de l'exposition

L'application des mesures d'isolement respiratoire des patients présentant une tuberculose pulmonaire bacillifère pendant la phase de contagiosité et de surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l>IDR) est fondamentale. Les mesures d'isolement respiratoire pourront être levées en fonction du résultat de la recherche de BAAR au direct dans l'expectoration après 15 jours de traitement efficace au minimum.

Les personnes porteuses du VIH doivent être informées que certaines situations ou certaines activités professionnelles augmentent le risque d'exposition au bacille tuberculeux (employés dans les hôpitaux, les prisons, les foyers...). Chaque situation doit être analysée au cas par cas en concertation avec le médecin du travail. En cas d'exposition au risque élevé, une surveillance clinique et radiologique annuelle doit être proposée.

Chimioprophylaxie

Plusieurs études menées dans les pays en voie de développement ont démontré en l'absence de trithérapie antirétrovirale l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients porteurs du VIH présentant une 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 et dans un contexte d'utilisation des multithérapies.

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. Elle est en pratique peu réalisée en France, mais reste pertinente dans les situations suivantes chez les patients VIH+ :

– chez les patients migrants issus de pays d'endémie tuberculeuse et présentant une IDR avec induration > 5 mm chez un non-vacciné par le BCG, > 10 mm chez un vacciné ;

– après un contage dûment caractérisé, chez un patient immunodéprimé.

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B₆ (50 mg/j).

L'association isoniazide (300 mg/j) et rifampicine (600 mg/j) pendant 3 mois offrirait une durée de protection supérieure. Cette association pose par contre le problème des interactions avec une trithérapie antirétrovirale comportant un IP ou un INN.

L'association rifampicine-pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace mais son hépatotoxicité est telle qu'il est raisonnable de réserver sa prescription après contact avec un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

Réactions paradoxales sous HAART [16]

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 (20 à 50 mg/j pendant 1 à 2 semaines). En absence d'immunodépression sévère (CD4 > 100/mm³), l'introduction différée des HAART un à deux mois après la mise en route du traitement antituberculeux permettrait d'en réduire le risque de survenue.

INFECTIONS À *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Traitement curatif [17-19]

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. L'azithromycine n'a pas d'AMM dans cette indication en France.

En cas d'échec clinique ou microbiologique, il est recommandé de poursuivre la clarithromycine, la rifabutine et d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j). Les fluoroquinolones et en particulier la moxifloxacine ont une bonne activité in vitro mais n'ont pas été évaluées en clinique.

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, en particulier dans la terre, l'eau et certains aliments. Il n'y a pas de recommandation spécifique pour prévenir une contamination aérienne ou digestive. Il n'a jamais été documenté de transmission interhumaine.

Chimio prophylaxie

Elle est envisageable si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 50 mm³ et en l'absence de suspicion de tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) ou d'infection à *M. avium*. L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg par semaine). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative non recommandée compte tenu des interactions avec les IP et les INN.

Une alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique et bactériologique rapprochée des patients fortement immunodéprimés permettant de débiter précocement un traitement curatif anti-MAC dès la positivité des hémocultures spécifiques.

Arrêt et reprise des prophylaxies sous HAART

L'arrêt de la prophylaxie primaire [20, 21] est possible après une réponse durable à un HAART (CD4 > 100/mm³ depuis plus de 3 mois). La reprise de la prophylaxie peut être recommandée si les lymphocytes CD4 redeviennent inférieurs à 75/mm³.

L'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois sous HAART [22]. Cependant, il faudra penser à prescrire le traitement (bithérapie par clarithromycine et rifabutine ou éthambutol) si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique. En cas d'arrêt des ARV chez un patient ayant des CD4 initiaux inférieurs à 100/mm³, le risque de décroissance rapide des CD4 justifie une surveillance rapprochée au plan biologique.

INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS

Traitement curatif

Les *traitements de référence* sont le ganciclovir (Cymévan® à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses) et le foscarnet (Fosca-vir® à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes, avec hydratation concomitante par NaCl isotonique) jusqu'à cicatrisation du foyer de rétinite (21 jours habituellement) ou pendant 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les effets indésirables potentiels hématolo-

giques du ganciclovir (neutropénie, thrombopénie) et rénaux et digestifs du foscarnet guident le choix entre ces deux médicaments.

Dans le cadre des rétinites, les *traitements alternatifs* sont :

– le cidofovir (Vistide[®]) 5 mg/kg/sem en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines, associé au probénécide (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 [23, 24] ;

– le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 2 fois/j), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses [25] ;

– les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir en association à un traitement systémique per os par valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 2 fois/j), afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV [24, 26]. 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.

Plusieurs traitements sont possibles :

– traitement per os : le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 1 fois/j) évite la contrainte d'un traitement intraveineux et les risques infectieux liés à la pose d'un cathéter central ; son efficacité et sa tolérance hématologique sont similaires à celles du ganciclovir IV [25] ;

– traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 j/sem) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;

– injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours associées à un traitement préventif systémique par valganciclovir afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV.

Localisations extrarétiniennes

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont plus limitées, ne concernent que les traitements parentéraux par ganciclovir et foscarnet et n'ont pas été évaluées par des études randomisées. Les médicaments utilisés et leur posologie sont les mêmes que dans l'indication rétinienne.

La prophylaxie secondaire des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode.

Les atteintes neurologiques justifient une prophylaxie systématique des rechutes par une association de ganciclovir et de foscarnet parentérale (aux doses préconisées pour la prévention des rechutes de rétinite).

L'indication d'un traitement prophylactique doit prendre en compte le statut immunovirologique du patient, en particulier la restauration immuni-

taire 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. Si cette recherche est négative, la sérologie doit être recontrôlée de façon annuelle ; en cas d'indication transfusionnelle non urgente, ces patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang déleucocyté ou séro-CMV négatif.

Prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée. Certaines équipes réalisent un fond d'œil et une recherche de marqueurs virologiques prédictifs de survenue d'une maladie à CMV (antigénémie pp65 ou PCR-CMV) environ tous les 3 mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 50$ à $100/mm^3$). Un traitement préemptif pourra être discuté en cas de positivité des marqueurs de réplication virale.

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 CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à $100/mm^3$ depuis au moins 6 mois. Il est dès lors formellement recommandé de poursuivre une surveillance régulière (fond d'œil et marqueurs de réplication du CMV) dont la périodicité sera d'autant plus espacée que le nombre de lymphocytes CD4 sera élevé [28].

Si un traitement antirétroviral a été interrompu chez un patient ayant eu initialement un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $100/mm^3$, le risque de décroissance rapide des lymphocytes justifie une surveillance rapprochée clinique et biologique : si le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à $100/mm^3$ ou en cas de positivité significative des marqueurs virologiques de l'infection à CMV (antigénémie pp65, détection d'ADN par PCR), la conduite à tenir sera discutée selon le nadir des CD4 et les caractéristiques des antécédents de la maladie à CMV (nombre d'épisodes, séquelles visuelles, localisations des foyers de rétinite) :

- soit mise en place d'une surveillance clinique et ophtalmologique vigilante ;
- soit initiation d'un traitement par valganciclovir [29].

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 des méningites à cryptocoques 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) avec surveillance hématologique pendant 15 jours et vérification de la négativation de la culture du LCR. S'il existe des troubles de la conscience avec hyperpression du liquide céphalorachidien, il est recommandé d'effectuer une soustraction de LCR (ponctions éventuellement répétées, voire dérivation). En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomiale (Ambisome[®], 3 mg/kg/j) est recommandée.

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole (Triflucan[®]) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines [30].

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère, le fluconazole sera utilisé en première intention. Dans les pneumopathies graves, le traitement est identique à celui de l'atteinte méningée.

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 à 400 mg/j en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox[®]) [31, 32]. Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg/j en 1 prise. 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 [30].

Prophylaxie primaire

Il n'est pas recommandé de réaliser en France de prophylaxie primaire de la cryptococcose.

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire sous HAART

Il est possible d'interrompre le traitement d'entretien lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois sous HAART [33-35] et lorsque les critères suivants sont réunis [36] :

- négativation des cultures au décours du traitement d'attaque ;

- durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 6 mois ;
- absence de symptômes de cryptococcose ;
- la négativation de l'antigène cryptococcique sérique (ou la persistance d'un taux faible et stable en utilisant la même technique de détection) renforce la possibilité d'interrompre le traitement.

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. En revanche, la re-positivité après l'interruption du traitement prophylactique est associée à la rechute et ce quel que soit la valeur des CD4.

On peut discuter l'interruption du traitement d'entretien lorsque le taux de CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis plus de 6 mois dans les situations (exceptionnelles) où ce traitement entraîne une interaction difficile à gérer avec le traitement antirétroviral. Cependant, il faudra penser à prescrire la prévention si le déficit immunitaire (CD4 < 100/mm³) réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique.

INFECTIONS À *CANDIDA*

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH d'une part et la fréquence croissante d'échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés d'autre part doivent être prises en compte. Les azolés et les IP étant tous deux des inhibiteurs du CYP3A, une augmentation des concentrations des azolés métabolisés par ce CYP3A (kétoconazole, itraconazole et à un moindre degré voriconazole) est prévisible en cas de co-prescription avec un IP, en particulier « boosté » par le ritonavir [37]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir inducteur de la névirapine et de l'éfavirenz, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de co-prescription avec un INN et leur association n'est donc pas recommandée. Le risque de résistance aux azolés est augmenté par les traitements antifongiques prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ [38].

Traitement curatif [40]

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux : nystatine (Mycostatine[®] suspension), miconazole (gel buccal Daktarin[®]), amphotéricine B (Fungizone[®] suspension). Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole (Triflucan[®]) 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution (Sporanox[®]) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours) [39]. Le kétoconazole (Nizoral[®]) est moins efficace et moins bien toléré.

Une candidose vaginale sera traitée localement par ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours en cas de récurrences multiples au fluconazole per os en une prise hebdomadaire.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole (200 mg/j en gélules ou en solution), l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomiale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels le voriconazole (Vfend®) ou la caspofungine (Cancidas®), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique mais ne disposent pas d'une AMM dans ce cadre [40, 41].

Prophylaxie secondaire

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral.

Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun.

Prophylaxie primaire

Elle n'est pas recommandée.

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone®) ou liposomiale (Ambisome®), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [43], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [44, 45] :

– pour la Fungizone® : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/ tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale ;

– pour l'Ambisome® : 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38, dose cumulée de 30-40 mg/kg).

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression, avec un suivi microbiologique rigoureux (leucoconcentration, biologie moléculaire) [44, 45] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B ou de son dérivé liposomal, voire de pentamidine (Pentacarinat®, 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [46]. Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données documentant précisément la possibilité d'arrêter la prophylaxie secondaire, il semble possible de l'interrompre si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [47].

PARASITOSEs INTESrINALES

Cryptosporidium

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* et un traitement antirétroviral efficace constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections [48]. L'efficacité, bien que limitée, de la nitazoxanide (Cryptaz[®]) permet à cette molécule de disposer d'une ATU nominative dans cette indication : l'administration d'au minimum 1 g 2 fois/j pendant au moins deux semaines semble nécessaire [49, 50].

On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire.

Isospora belli

Le cotrimoxazole est le traitement de référence à la posologie de SMX 800 mg/TMP 160 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression [51]. En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg 3 fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité [52].

La pyriméthamine (Malocide[®]) à la posologie de 75 mg/j (associée à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Dans ce cas, un traitement d'entretien par 25 mg/j de pyriméthamine peut être proposé, associé à 5 mg/j d'acide folinique.

Microsporidium

En cas d'infection à *Encephalitozoon*, l'albendazole (Zentel[®]) à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace [53]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire.

En cas d'infection à *Enterocytozoon bienersi*, la fumagilline à raison de 20 mg 3 fois/j pendant 14 jours a démontré son efficacité et représente actuellement le seul traitement disponible [54]. 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.

INFECTIONS À HERPESVIRIDÆ

Herpes simplex virus [55]

Traitement curatif

Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm³, on préconise le valaciclovir (Zelitrex[®] 500 mg 2 fois/j) voire l'aciclovir intraveineux (Zovirax[®] 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures).

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³, on utilise préférentiellement l'aciclovir IV ; le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec 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 CD4 < 100/mm³) ou fréquemment récurrentes (> 4 à 6 épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (1 000 mg/j) en 2 prises. Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice.

Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5 p. 100) doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Prophylaxie primaire

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

Virus varicelle-zona [56, 57]

Traitement curatif

Chez les patients avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours, voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par valaciclovir (Zelitrex® 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 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

Elle n'est pas recommandée y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm³). Le risque de récurrence diminue avec la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral, la prise en charge des récurrences se faisant, dans l'intervalle, par un traitement au cas par cas des épisodes de zona.

Prophylaxie primaire

Chez les sujets sans antécédent de varicelle qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, trois stratégies peuvent se discuter :

- l'administration préventive de valaciclovir à la posologie curative habituelle pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ;
- la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle (ou de zona) et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication sont réunis ;
- l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (disponibles en ATU nominative) administrées dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

SYPHILIS

Compte tenu de la recrudescence de la syphilis chez les patients infectés par le VIH, le dépistage large (éventuellement répété) par des tests sérologiques syphilitiques chez les sujets ayant une conduite sexuelle non protégée est recommandée afin de pouvoir traiter les patients à un stade précoce. L'ensemble des praticiens doit être sensibilisé à la reconnaissance des symptômes cliniques de l'affection (ulcération génitale, buccale ou anale, pharyngite traînante, éruption maculaire correspondant à une roséole secondaire, plus rarement tableau infectieux pseudo-viral, paralysie d'un nerf facial) [59]. Le ou les partenaires doivent également être examinés dans la mesure du possible.

Certaines caractéristiques inhabituelles par rapport aux sujets non VIH ont été rapportées (chancres multiples et extensifs, évolution plus rapide vers la neurosyphilis dont les manifestations cliniques peuvent être inhabituelles, avec la possibilité d'encéphalite ou d'artérite cérébrale, atteinte ophtalmique avec principalement des uvéites), justifiant la réalisation d'un examen neurologique soigneux et d'une exploration ophtalmologique au cours de toute syphilis.

L'interprétation des tests sérologiques est identique, que les patients soient infectés ou non par le VIH, mais il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif au cours de l'infection par le VIH et possiblement une négativation plus rapide du TPHA 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 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests (intérêt du FTA Abs dans cette situation). Dans tous les cas, il faut s'aider de l'examen au microscope à fond noir et traiter sans attendre le résultat des sérologies.

La pratique systématique d'une ponction lombaire n'est pas justifiée. Elle est impérative en cas de signes neurologiques ou ophtalmologiques. L'interprétation est délicate du fait de la fréquente pléiocytose du LCR au cours de l'infection par le VIH et de l'inconstante positivité du VDRL en cas de neurosyphilis. Il existe un consensus relatif sur l'indication de la ponction lombaire dans la syphilis latente de plus d'un an (« tardive »).

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 pénicilline G (Extencilline[®]) à la dose unique de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 cc de Xylocaïne[®] à l'ampoule d'Extencilline[®]. La réalisation de

deux injections supplémentaires (J8 et J15) est justifiée dans les formes latentes tardives. En cas de neurosyphilis ou de syphilis ophtalmique, le traitement repose sur l'administration intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de $3 \text{ à } 4 \times 10^6$ U toutes les 4 heures pendant 10 à 14 jours. Un traitement par ceftriaxone à raison de 2 g toutes les 24 heures pendant 10 à 14 jours peut être une alternative raisonnable [61].

LEUCO-ENCÉPHALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

Chaque année, on observe actuellement en France environ 75 nouveaux cas de cette affection liée au virus JC. Elle survient très majoritairement chez des patients non traités, voire non dépistés.

Il est recommandé d'initier (ou d'optimiser) le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le début des signes cliniques de LEMP, afin de limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle.

Un allongement significatif de la durée de survie est constaté chez les patients traités par multithérapie antirétrovirale après que le diagnostic de LEMP a été posé, comme en témoigne le taux de survie à un an qui dépasse maintenant 50 p. 100 [61, 62]. Le pronostic apparaît meilleur chez les patients naïfs d'antirétroviraux que chez ceux préalablement traités. Cependant les stratégies thérapeutiques actuelles sont incapables, dans encore près d'un cas sur deux, d'éviter une évolution rapidement fatale qui survient en règle dans les 6 premiers mois suivant le début des signes cliniques [63]. De plus, les séquelles neurologiques fréquentes constatées chez la plupart des survivants sont liées à l'irréversibilité des lésions cérébrales constituées à la phase initiale de la maladie et non à la persistance d'une infection active par le virus JC [64].

Les limites du traitement antirétroviral laissent une place théorique à une thérapeutique antivirale spécifique du virus JC qu'il importerait donc également d'instaurer très précocement. Un tel traitement spécifique fait encore défaut. Parmi les traitements que l'on peut proposer, le cidofovir (Vistide®) a fait l'objet de plusieurs d'études observationnelles non contrôlées dont les résultats contradictoires sont actuellement soumis à une méta-analyse. À ce jour, il apparaît licite de proposer un traitement par cidofovir parallèlement au traitement antirétroviral lorsqu'il existe un déficit immunitaire sévère au moment du diagnostic de LEMP ($CD4 < 50/mm^3$) ou une 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 cidofovir au-delà de 6 cures sera déterminée en fonction de l'évolution clinique, du statut immunovirologique VIH et du suivi de la PCR JC dans le LCR.

LYMPHOMES

Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) systémiques

Ils représentent actuellement la première cause de mortalité des patients infectés par le VIH en France [65].

Principes du traitement

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vincristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou ACVBP qui est proposé dans des LMNH plus sévères (LDH élevées, stade III/IV, Karnofsky < 60 p. 100). L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non VIH. Une prophylaxie méningée intrathécale est envisageable au cas par cas.

L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (Mabthera®), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 [66] a montré des résultats très satisfaisant chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200 mm³ et un score IPI inférieur à 2 (c'est-à-dire n'ayant pas plus d'un critère de mauvais pronostic : LDH > N, Karnofsky < 60 p. 100, stade Ann Arbor III ou IV). En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant ces critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 [67] ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³ (données non encore publiées).

À ce jour on peut proposer la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50/mm³ et un score IPI à 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50/mm³ et un score IPI > 1 : soit ACVBP, soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50/mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

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 [68, 69]. Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

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 chimiothérapiques plus lourds, comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoïdes [70].

Maladie de Hodgkin

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothéra-

pie (combinaisons de type MOP/ABV ou ABVD) 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 [67].

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 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 [72]. 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 les IP et en particulier le ritonavir et l'adriamycine ou le méthotrexate (qui rendent préférable d'éviter cette antiprotéase même à faibles doses tant que les chimiothérapies comprenant ces antimétabolites sont poursuivies).

MALADIE DE KAPOSI ET INFECTIONS À HHV-8

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi (MK) avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades [73]. Cette réponse peut être longue à s'établir (3 à 6 mois).

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 [74].

Dans le cas de MK évoluées symptomatiques, invalidantes, et surtout dans le cas de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, il est recommandé d'initier parallèlement au traitement antirétroviral une chimiothérapie systémique [75, 76]. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomiale (Caelyx[®]) est administrée à la dose de 20 mg/m², toutes les deux à trois semaines. La daunorubicine liposomiale (Dau-noXome[®]) est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50 p. 100 des patients), on peut proposer l'usage des taxanes (Taxo[®], Taxotère[®]) qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 p. 100 dans cette situation [77]. En Europe, seul le Taxol[®] à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours a l'AMM dans cette indication.

Le pouvoir inhibiteur des IP sur le CYP3A risque (surtout associé au ritonavir même à faibles doses) de conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des taxanes dont la tolérance doit être

surveillée avec vigilance ; la suspension ou la modification du traitement antirétroviral est parfois nécessaire.

Chez les patients en succès virologique sous antirétroviraux, la chimiothérapie peut être interrompue dès l'obtention d'une réponse significative en attendant le plein effet de la thérapie antirétrovirale.

CANCER ANOGÉNITAL ET INFECTIONS À HPV

Cancer du col de l'utérus [78]

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. 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, simple observation ou thérapeutique (cryothérapie ou conisation), n'a fait la preuve de son efficacité pour éviter les persistance ou les récives, que ce soit sur un même mode ou sur un mode plus agressif.

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 et comprend une surveillance rapprochée semestrielle (avec colposcopie) ;
- pour les lésions CIN II et III, l'attitude est en revanche différente. On peut proposer aux patientes sous HAART une surveillance rapprochée trimestrielle (avec colposcopie) ou un traitement d'emblée. Dans ce cas, en cas de persistance ou de récives des lésions, un traitement itératif est inutile et doit faire place à la surveillance spécialisée trimestrielle puis semestrielle.

Cancer de l'anus

Il a été observé une augmentation de l'incidence des cas de cancer du canal anal chez les hommes infectés par le VIH ayant des rapports anaux [79]. De plus, une étude récente montre une augmentation de l'incidence des cancers de l'anus malgré l'utilisation des trithérapies [80].

La prévalence des dysplasies anales chez les hommes infectés par le VIH ayant des rapports sexuels anaux est plus élevée que celle des dysplasies du col chez les femmes infectées par le VIH [81]. L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des dysplasies anales est encore mal connu. Les premières études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales [82, 83].

L'ensemble de ces données apporte des arguments forts pour proposer un dépistage aux hommes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs.

En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée.

En cas de cytologie anormale, une anoscopie devra être effectuée pour visualiser les lésions et permettre la réalisation d'une biopsie. Une surveillance rapprochée semestrielle est alors nécessaire.

Les modalités des traitements locaux des dysplasies ne sont pas encore bien codifiées.

Le cancer invasif de l'anus est accessible à un traitement associant radiothérapie ± chimiothérapie et son pronostic est d'autant meilleur qu'il est traité précocement avant l'apparition de métastases ganglionnaires.

Points forts

- Les infections opportunistes restent d'actualité, le SIDA inaugural étant un mode encore fréquent de découverte de l'infection par le VIH en France.
- Il ne faut pas omettre chez les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ la prescription de prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose.
- Une infection opportuniste peut survenir au cours d'arrêt de traitement antirétroviral en raison du risque de diminution très rapide des lymphocytes CD4 chez certains patients.
- 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 la cryptosporidiose ou la leuco-encéphalite multifocale progressive, 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.
- Chez les patients sans déficit immunitaire majeur, les stratégies thérapeutiques et le pronostic des lymphomes malins non hodgkiniens sont proches de ceux observés chez les patients non VIH.

Recommandations :

Le groupe d'experts recommande :

- *la sensibilisation des équipes médicales non spécialisées dans le VIH au diagnostic d'infections opportunistes chez des patients migrants arrivant directement aux urgences ;*
- *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.*

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

1. COUTURIER E, MICHEL A, BASSE-GUERINEAU AL et al. Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. Bull Épid Hebdom, 2004, 3 : 9-12.
2. DE SIMONE JA, POMERANTZ RJ, BABINCHAK TJ. Inflammatory reactions in HIV1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med, 2000, 133 : 447-454.
3. SHELBURNE SA, HAMILL RJ, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine, 2002, 81 : 213-227.

Pneumocystose et toxoplasmose

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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. 9th CROI, Washington, 2002, abstract 633.

Tuberculose

9. 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.
10. JOHNSON JL, OKWERA A, HOM DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. AIDS, 2001, 15 : 2137-2147.
11. WAGNER KR, BISHAI WR. Issues in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with HIV infection. AIDS, 2001, 15 (Suppl. 5), S203-S212.
12. DEAN GL, EDWARDS SG, IVES NJ et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. AIDS, 2002, 16 : 75-83.
13. VELDKAMP A, HOETELMANS RM, BEIJNEN JH et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Infect Dis, 1999, 29 : 1586.

14. JUSTESEN US, ANDERSEN AB, KLITGAARD NA et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose zidovudine in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 426-429.
15. SONNENBERG P, MURRAY J, GLYNN JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, *358* : 1687-1693.
16. 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

17. 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.
18. BENSON C, WILLIAMS P, CURRIER J et al. ACTG 223 : a prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol (E), rifabutin, or both for treatment of disseminated MAC disease in persons with AIDS. *Clin Infect Dis*, 2003, *37* : 1234-1243.
19. COHN DL, FISHER E, PENG GT. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients : excess mortality associated with high dose clarithromycin. *Clin Infect Dis*, 1999, *29* : 125-133.
20. CURRIER JS, WILLIAMS PL, KOLETAR SL 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.
21. FURRER H, ROSSI M, TELENTI A et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 1409-1401.
22. SHAFRAN SD, MASHINTER LD, PHILLIPS P et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2002, *137* : 435-478.

Infections à cytomégalovirus

23. STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPc peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, *126* : 264-274.
24. 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.
25. LALERAZI J, LINDLEY J, WALMSLEY S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immun Def Synd*, 2002, *30* : 392-400.

26. MARTIN DF, KUPPERMAN BD, WOLITZ RA et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*, 1999 ; *340* : 1063-1070.
27. DREW WL, IVES D, LALEZARI JP et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med*, 1995, *33* : 615-620.
28. 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.
29. SALMON-CERON D, MAZERON MC, CHAPUT S et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 1042-1049.

Cryptococcose

30. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*, 2000, *30* : 710-719.
31. BOZZETTE SA, LARSEN R, CHIU J et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1991, *324* : 580-584.
32. SAAG MS, CLOUD GC, GRAYBILL JR et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 1999, *28* : 291-296.
33. ABERG JA, PRICE RW, HEEREN DM et al. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy of disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002, *185* : 1179-1182.
34. VIBHAGOO A, SUNGKANUPARPH S, MOOTSIKAPUN P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*, 2003, *36* : 1329-1331.
35. MUSSINI C, PEZOTTI P, MIRO JM et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy : an international observational study. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 565-571.
36. LORTHOLARY O, DROZ C, SITBON K et al. Long-term outcome of HIV-associated cryptococcosis at the time of HAART. Results of the Multicenter Cohort Cryptostop. ICAAC, 2003, abstract M-1752.

Infections à Candida

37. CROMMENTUYN KM, MULDER JW, SPARIDANS RW et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 73-75.

38. GRAYBILL JR, VASQUEZ J, DAROUICHE RO et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med*, 1998, *104* : 33-39.
39. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 161-189.
40. MAENZA JR, KERNLY JC, MOORE RD et al. Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, *173* : 219-225.
41. RUHNKE M, SCHMIDT-WESTHAUSEN A, TRAUTMANN M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, *41* : 575-577.
42. VILLANUEVA A, GOTUZZO E, ARATHOON EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Am J Med*, 2002, *113* : 294-299.

Leishmaniose viscérale

43. DAVIDSON RN, DI MARTINO L, GRADONI L et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in Mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-center trial. *Q J Med*, 1994, *84* : 75-81.
44. DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Paris), Maladies infectieuses*, 2001, 8-506-A-10.
45. PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A, SELMA M et al. Leishmania species : visceral (Kala-Azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. *In* : GL Mandell, J Bennet, R Dolin Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, vol. 2, fifth edition, 2000 : 2831-2844.
46. 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.
47. LOPEZ-VELEZ R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003, *97 (Suppl. 1)* : 143-147.

Parasitoses intestinales

48. 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.
49. DOUMBO O, ROSSIGNOL JF, PICHARD E et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, *56* : 637-639.
50. AMADI B, MWIWA M, MUSUKU J et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; *360* : 1375-1380.
51. 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.

52. VERDIER RI, FITZGERALD DW, JOHNSON WD et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patient. *Ann Intern Med*, 2000, 132 : 885-888.
53. MOLINA JM, 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.
54. MOLINA JM, TOURNEUR M, SARFATI C et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). *N Engl J Med*, 2002, 346 : 1963-1969.

Infections à Herpesviridæ

55. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 : 114-120.
56. BALFOUR HH, BENSON C, BRAUN J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1994 ; 7 : 254-260.
57. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 : 114-120.

Syphilis

58. DUPIN N. Syphilis : aspects cliniques. *Bull Épid Hebd*, 2001, 35-36 : 170-172.
59. MARRA CM, MAXWELL CL, SMITH SL et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis : association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*, 2004, 189 : 369-376.
60. MARRA CM, BOUTIN P, McARTHUR JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 : 540-544.

LEMP

61. CLIFFORD DB, YIANNOUTSOS C, GLICKSMAN M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*, 1999, 52 : 623-625.
62. TASSIÉ JM, 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.
63. 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.
64. 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.

Lymphomes

65. LEWDEN L, SALMON D, MORLAT P et al. Causes de décès des personnes infectées par le VIH en 2000 : persistance du SIDA, rôle émergent des cancers et des hépatites. *Bull Épid Hebdom*, 2004, *17* : 67-68.
66. BOUE F, GABARRE J, GISSELBRECHT C et al. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma : results of an ANRS trial. *Blood*, 2002, *22* : 470a (abstract 1824).
67. KAPLAN LD, SCADDEN DT for the AIDS Malignancies Consortium. No benefit from rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab for patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : AIDS malignancies consortium study 010. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, abstract 2268.
68. CAMPBELL P, HAND H, GIBSON J et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol*, 1999, *3* : 795-798.
69. 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.
70. JACOMET C, GIRARD PM, LEBRETTE MG et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS*, 1997, *11* : 1725-1730.
71. SPINA M, SANDRI S, TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, *11* : 522-526.
72. 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.

Maladie de Kaposi et infections à HHV-8

73. 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.
74. DEZUBE BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2000, *12* : 445-449.
75. NORTHFELT DW, DEZUBE BJ, THOMMES JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 2445-2451.
76. GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1996, *14* : 2353-2364.
77. GILL PS, TULPUL A, ESPINA BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, *17* : 1876-1883.

Cancer anogénital et infections à HPV

78. ROBINSON W. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infected women. *Semin Oncol*, 2000, *27* : 463-470.
79. FRISCH M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000, *92* : 1500-1510.

80. SULLIVAN PS, JUHASZ M, BROOKS J et al. Incidence and associations of anorectal cancers in persons with HIV infection. CROI 2004, abstract 777.
81. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML et al. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. AIDS, 1998, 12 : 495-503.
82. PIKETTY C, DARRAGH TM, HEARD I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. Sex Transm Dis, 2004, 31 : 96-99.
83. PALEFSKY JM, HOLLY EA, RALSTON ML et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 28 : 422-428.

Annexe 1

Méthodologie de la rédaction du présent rapport

- La composition du groupe d'experts chargé d'établir les recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy et sous l'égide de la Direction générale de la santé a été définie par l'arrêté du 16 mars 2004 paru au *Journal Officiel* du 31 mars 2004.

- Le groupe d'experts s'est réuni de janvier 2004 à juin 2004 en séances plénières d'une part et sous forme de sous-groupes thématiques d'autre part. Les séances plénières (7 demi-journées + 2 séminaires de deux jours + 5 journées pour le groupe de relecture) se sont déroulées au siège de l'ANRS, à la maison de la recherche et dans les locaux du CHU de Bicêtre.

Le plan, la méthodologie et le calendrier prévisionnel de travail du présent rapport ont été définis au cours de la première séance plénière ainsi que la nécessité de faire figurer une déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts.

La réactualisation d'un chapitre est travaillée en sous-groupe puis, après diffusion à tous les experts, est discutée en séances plénières. Plusieurs séances plénières et réunions de travail par chapitre sont nécessaires pour aboutir aux recommandations finales.

L'argumentaire et le rationnel des recommandations sont tirés de l'analyse de la littérature et des résultats des essais cliniques que ceux-ci soient publiés ou qu'ils aient été communiqués sous forme d'abstract ou de communication orale au cours de grands congrès internationaux.

- La publication du présent ouvrage est assurée gracieusement par les éditions Flammarion. Cinq cent exemplaires sont remis au ministère de la Santé et de la Protection sociale qui en assure la diffusion auprès de l'administration centrale, de l'ARH et des services déconcentrés (DRASS, DDASS). Il est également consultable en ligne sur le site web du ministère de la Santé.

Une édition du présent ouvrage dans une version écourtée est disponible en langue anglaise.

La diffusion du rapport est par ailleurs assurée auprès des professionnels de santé et des associations concernées par l'industrie pharmaceutique.

- Le financement de la logistique nécessaire à la rédaction du rapport 2004 est en partie assuré par la DGS et, pour la traduction anglaise, par l'ANRS et par Naturalia et Biologia.

Annexe 2

Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts

Au cours des deux années précédant la rédaction de ce rapport, les membres du groupe d'experts ont déclaré les conflits d'intérêt suivants par rapport à l'industrie pharmaceutique.

Pr J.-F. DELFRAISSY

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS, GSK, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Abbott, Gilead, GSK, Roche, Vertex Pharmaceuticals).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr S. BLANCHE

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Boehringer Ingelheim, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr F. BOURDILLON

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

BMS : Bristol-Myers-Squibb ; GSK : GlaxoSmithKline ; MSD : Merck Sharp & Dohme-Chibret.

Pr F. BRUN-VEZINET

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Roche, Bayer).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr K. CHEMLAL

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr D. COSTAGLIOLA

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Roche).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr F. DABIS

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Boehringer Ingelheim, GSK).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune

Dr H. FISCHER

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr B. HOEN

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS, GSK, Roche).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Boehringer Ingelheim, GSK, Roche).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. KATLAMA

- *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (BMS, Boehringer Ingelheim, GSK).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr M. KIRSTETTER

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr P. LECLERC

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr S. MATHERON

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Gilead).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (GSK).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. MICHON

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr J. MOLINA

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS, Gilead, GSK, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Abbott, BMS, Pfizer).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr Ph. MORLAT

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr S. POL

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Boehringer Ingelheim, Gilead, MSD, Roche, Schering Plough).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Gilead, Schering Plough).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr F. RAFFI

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Boehringer Ingelheim, GSK).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr J. REYNES

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (BMS, Gilead, GSK, Roche).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. ROUZIOUX

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr W. ROZENBAUM

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (GSK, Vertex Pharmaceuticals).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr E. TRENADO

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr D. VITTECOQ

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : non.

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr P. YENI

– *Consultant ou membre d'un Conseil scientifique national ou international* : oui (Abbott, BMS, Tibotec, Gilead, MSD, Roche).

– *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Boehringer Ingelheim, GSK).

– *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Index

A

Accouchement 196
Acidose lactique 144
Adhésion 45
AMP 210
Anomalies métaboliques 136
Antirétroviraux administrés en une prise par jour 118
Assistance médicale à la procréation 207
Atteinte mitochondriale 143
Auto-insémination 213, 217

B

Barrière génétique 95, 96, 97, 110
Base française de données hospitalières 17
Biopsie hépatique 161, 162, 172, 175
Blip 79, 107

C

Cancer anogénital 246
Centres spécialisés pour l'AMP des patients à risque viral 214, 217
Césarienne 194, 197
Cirrhose 166
Co-infection VIH-VHB 167
Co-infection VIH-VHC 159
Co-infection VIH-VHD 168
Concentration plasmatique 79, 84, 90, 128
Cryptococcose 237

D

Débuter un traitement 43
Départements français d'Amérique 31
Dépistage 180, 181, 186
Desir d'enfant 207, 208, 217
Diabète 137
Dosage plasmatique 115, 125, 128

E

Échec
clinique 80
immunologique 80

thérapeutique 36, 79, 110
virologique 79, 82

Éducation 45
Enquête périnatale française 186
Épidémiologie 17, 104, 132

F

FHDH 21, 22, 24, 26, 34
Fibrotest® 162
Fitness 107

G

Grossesse 185, 224
GSS (*genotypic score sensitivity*) 89

H

Hépatite 159
Herpèsviridæ 240
Hypercholestérolémie 138
Hypertriglycéridémie 138

I

Immunothérapie 153, 157
non spécifique 154, 157
spécifique 156, 157
Induction enzymatique 121
Infarctus du myocarde 141
Infections
à *Candida* 238
à cytomégalovirus 35, 234
à HHV-8 245
à HPV 246
à *Mycobacterium avium* 233
opportunistes 47, 227, 247
Infections sexuellement transmissibles 180
Information 45
Inhibition enzymatique 120
Interactions
entre antirétroviraux 121
médicamenteuses 120
Interféron 163, 165
α pégylé 155
Interleukine 2 154, 155, 157
Interruption thérapeutique 85, 90, 91, 108

K

Kaposi (maladie de) 35, 245

L

Leishmaniose viscérale 239
Leuco-encéphalite multifocale
progressive 243
Lipo-atrophie 132
Lipodystrophie 132
Lipo-hypertrophie 132
Lymphome 35, 243, 247

M

Mortalité 34, 36
année 2000 17, 41

N

Newfil® 136
NFS 165
Notification obligatoire 17, 38, 177

O

Observance 83
Ostéonécroses 146
Ostéoporose 145

P

Parasitoses intestinales 240
Pharmacocinétique 115, 116
Pharmacogénétique 118
Pharmacologie 115
Phénotype virtuel 100
Pneumocystose 228, 229, 247
Prévalence 18, 19, 36
Primo-infection 105, 153, 155, 156, 177,
178
Prise en charge tardive 46, 196

Q

Qualité de vie 131, 165, 175
Quotient inhibiteur 103, 120

R

Rapport bénéfice/risque 43
Registre 208, 217
Résistance 84, 95
Ribavirine 163, 165
Risque cardiovasculaire 141, 148

S

SIDA 32, 247
Sources de variabilité 118
Sous-type 21, 103
Stade tardif 21, 22
Stéatose 162, 165, 175
Suivi obstétrical 197
Surveillance 19
Syndrome lipodystrophique 131
Syphilis 36, 242

T

Tabac 29, 64, 137
Test
génomique de résistance 83,
84, 85, 86, 87, 92, 97, 106,
110, 180, 181
d'infection récente 20
phénotypique 99, 110
Toxicité mitochondriale 143
Toxoplasmose 228, 229, 247
Transmission mère-enfant 187
Tuberculose 230
Tumeurs 227

V

Vaccination 153, 171, 172
VIH-2 21, 103, 197, 223, 225

Composé par Nord Compo à Villeneuve-d'Ascq