

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Introduction  
et méthodologie  
(mai 2018)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Avant-propos

La lettre de mission initiale adressée aux membres du groupe d'experts prévoyait que celui-ci puisse actualiser les recommandations au-delà de la remise du rapport effectuée en 2013, si l'actualité scientifique le commandait.

Certains chapitres ont bénéficié d'une actualisation en 2014 et 2015, année où a également été publié un texte autonome relatif aux recommandations relatives à la prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Depuis 2016, une révision de l'ensemble des chapitres constitutifs du rapport initial a été conduite, amenant à une mise en ligne progressive des textes entre septembre 2016 et le printemps 2018. Chaque document comporte des liens permettant de passer d'un chapitre à un autre.

Je remercie très chaleureusement les membres du groupe et des commissions de travail, ainsi que les personnes auditionnées, pour leur engagement de cinq ans qui a permis de maintenir et d'optimiser ce dispositif d'élaboration de recommandations contribuant à la qualité de la prise en charge des PVVIH en France.

Au cours des dernières années, notre groupe a édicté la notion de traitement antirétroviral universel, introduit des critères médico-économiques pour les orientations thérapeutiques (incitant notamment à la prescription d'antirétroviraux génériques) et de suivi, adapté de nombreuses recommandations pour tenir compte de l'absence de transmission du VIH liée à l'indétectabilité de la charge virale chez les PVVIH traitées et de la chronicité de l'infection chez la plupart des personnes suivies et enfin prôné des dispositions innovantes de dépistage et de prévention diversifiée (incluant la prophylaxie pré-exposition).

La pérennité d'un processus d'actualisation des recommandations de prise en charge des PVVIH suivis en France apparaît une nécessité en termes de santé publique et d'appui aux professionnels et personnes concernées par l'infection. Le dispositif que nous avons mis en place devrait faciliter la réactivité à l'aménagement des textes au plus près de l'évolution des connaissances.

J'exprime enfin ici ma reconnaissance au Pr Jean-François Delfraissy et au Pr François Dabis, Directeurs successifs de l'ANRS, et au Pr Patrick Yeni, Président du CNS, pour leur constant soutien. Merci également à M. Julien Bressy, chargé de communication au CNS, pour sa contribution à la mise en ligne des textes.

**Pr Philippe Morlat**

## Méthodologie de travail et liens d'intérêts

Nos modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) et sont détaillées en annexe.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

- **Degré de force des recommandations**

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

- **Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations**

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

Les actualisations 2016 / 2018 sont établies dans le respect des principes de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, notamment ceux concernant les dispositions relatives aux liens d'intérêts et à leur gestion.

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) actualisées de l'ensemble des membres du groupe d'experts sont adressées annuellement au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) à visée d'archivage et de mise en ligne ([www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)).

Les avantages en nature perçus par les membres du groupe sont accessibles sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr>.

Les membres du groupe ne reçoivent aucune rémunération pour leur participation aux travaux du groupe mais les dispositions de l'arrêté du 25 juillet 2015 sont appliquées pour permettre la prise en charge des déplacements des membres provinciaux lors des réunions du groupe à Paris.



## Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **mai 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Épidémiologie de l'infection  
à VIH en France  
(juillet 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Épidémiologie »

*Sous la direction de Dominique Costagliola, INSERM  
et UPMC Univ Paris 06, IPLESP, Paris*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Hugues FISCHER	TRT5, Paris
France LERT	ANRS, Paris
Florence LOT	Santé Publique France, Saint Maurice
Virginie SUPERVIE	INSERM et UPMC Univ Paris 06, IPLESP, Paris
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes
Annie VELTER	Santé Publique France, Saint Maurice

## Les systèmes de surveillance et sources de données en France

La surveillance de l'épidémie d'infection à VIH dans les pays à revenu élevé, dont la France, repose principalement sur les données issues de la déclaration obligatoire (DO) des nouveaux diagnostics du VIH et du SIDA. Ces données ne renseignent pas directement sur le nombre de nouvelles infections à VIH (incidence de l'infection à VIH) qui surviennent chaque année ni sur le nombre de personnes qui ignorent leur séropositivité. Néanmoins elles sont fondamentales pour connaître le nombre et les caractéristiques des personnes découvrant leur séropositivité et d'en suivre l'évolution. A la DO du VIH, est couplée une surveillance virologique, qui consiste notamment à la réalisation par le Centre national de référence du VIH d'un test d'infection récente (de moins de 6 mois). C'est en combinant ces données de surveillance à des modèles mathématiques que l'on peut estimer les indicateurs clés de l'épidémie du VIH, tels que l'incidence, le nombre de personnes qui ignorent leur séropositivité et le délai entre infection et diagnostic. La DO du VIH/sida est passée d'une déclaration papier à une déclaration en ligne en avril 2016, dans le but d'améliorer l'adhésion des déclarants et de raccourcir les délais de transmission. Ceci est indispensable pour évaluer la contribution des outils de la prévention diversifiée, tels les préservatifs, le dépistage en laboratoires ou en CeGID, la prophylaxie pré-exposition (PrEP), les dépistages communautaires et les autotests ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)). Les déclarations doivent se faire via l'application e-DO ([www.e-do.fr](http://www.e-do.fr)), de façon indépendante par le biologiste et le clinicien.

La surveillance de l'activité de dépistage du VIH auprès de l'ensemble des laboratoires d'analyses médicales (LaboVIH) concourt à mesurer l'impact des stratégies de dépistage. Cette surveillance permet aussi d'aider à l'interprétation des tendances observées dans la DO du VIH et permet notamment d'en estimer l'exhaustivité.

La surveillance des infections sexuellement transmises (IST) bactériennes est réalisée grâce à un réseau volontaire de cliniciens pour les syphilis récentes et les gonococcies (Résist), et plusieurs réseaux volontaires de laboratoires pour les infections urogénitales à *Chlamydia* (Rénachla), les gonococcies (Rénago), et les infections rectales à *Chlamydia* (lymphogranulomatoses vénériennes - LGV- notamment)

La France dispose également de données épidémiologiques issues de cohortes hospitalières de personnes vivant avec le VIH (FHDH-ANRS CO4 et Aquitaine ANRS CO3). Ces données permettent d'identifier les forces et les faiblesses dans la prise en charge du VIH et d'étudier la morbi-mortalité liée au VIH/SIDA ainsi que l'impact des traitements antirétroviraux.

Le SNIIRAM est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral. Les informations sur les séjours hospitaliers (diagnostics, actes,...) recueillis par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) au sein du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) sont également disponibles dans le SNIIRAM. Le SNIIRAM constitue donc une base de données complète et détaillée sur le parcours des patients et l'organisation du système de soins, il est géré par la CNAM. Depuis 2012, la direction de la stratégie et des études statistiques de la CNAM réalise une cartographie des pathologies et des dépenses à partir des données du régime général et des sections mutualistes, et l'une des pathologies décrite est l'infection à VIH, l'analyse présentée est celle de 2014.

A ces données, s'ajoutent des enquêtes transversales, le plus souvent répétées, auprès des populations clés, telles que les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les personnes usagères de drogues injectables (UDI), les détenus, les migrants, les personnes vivant avec le VIH, visant à recueillir des données épidémiologiques et comportementales, couplées parfois à des données biologiques. Santé Publique France collecte également des données sur les ventes de préservatifs et d'autotests.

L'ensemble de ces données permet de caractériser et de suivre l'épidémie du VIH en France, tant chez les personnes diagnostiquées que non diagnostiquées, à l'échelle nationale et régionale et ainsi de contribuer à une meilleure utilisation des ressources pour réduire l'impact du VIH. En revanche, si certaines données sont disponibles au niveau départemental [DO, activité de dépistage, données des cohortes, affection longue durée (ALD)], il existe peu de données au niveau infra-départemental. L'absence de données locales est critique car les populations clés dans lesquelles l'épidémie VIH est actuellement dynamique sont particulièrement concentrées dans certaines aires urbaines à l'échelle desquelles les réponses doivent être organisées et coordonnées pour contrôler l'épidémie.

## Taille des populations clés

Dans le but d'interpréter les principaux indicateurs disponibles sur l'infection à VIH, qu'il s'agisse de données de prévalence, d'incidence ou de découvertes de séropositivité, il est indispensable de disposer de dénominateurs pour mesurer l'impact de l'épidémie au niveau populationnel.

A partir de l'enquête dite « Contexte de la sexualité en France » (CSF) menée en 2006, la population des hommes ayant eu des rapports sexuels avec les hommes (HSH) au cours de la vie a été estimée à 4,0 % [IC à 95 % : 3,5-4,6] de la population masculine de 18 à 69 ans, ce qui représenterait environ 870 000 hommes en 2017 [1,2]. Dans cette même classe d'âge, 1,5 % des hommes avaient eu des rapports sexuels entre hommes sur les 12 derniers mois, soit environ 320 000. Concernant la population hétérosexuelle âgée de 18 à 69 ans, elle peut être assimilée à la population générale de la même classe d'âge et donc estimée en 2017 à 43,3 millions, dont 21,2 millions d'hommes et 22,1 millions de femmes. La proportion des personnes de 18-69 ans sexuellement actives sur les 12 derniers mois était en 2006 de 89,2 % chez les femmes et de 93,4 % chez les hommes [1]. Un travail est en cours à Santé Publique France pour donner des estimations plus précises et les décliner par grande zone géographique, à partir d'enquêtes ultérieures à celles de CSF et ayant recueilli des données sur les comportements sexuels (par exemple les Baromètres Santé).

Quant au nombre d'usagers de drogues injectables en France métropolitaine, il a été estimé par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) à 148 000 pour les injecteurs au cours de la vie grâce à l'enquête NEMO 2011 [3], à 105 000 en 2014 pour les injecteurs au cours de l'année (80 000 hommes et 25 000 femmes) et à 86 000 pour les injecteurs au cours du dernier mois (65 000 hommes et 21 000 femmes) [4].

A noter que dans le cas de l'incidence, les dénominateurs à retenir peuvent correspondre à ceux obtenus à partir des comportements sexuels sur les 12 derniers mois, en retranchant le nombre de personnes séropositives. Pour les autres indicateurs, comme la prévalence de l'infection à VIH non diagnostiquée, le choix est plus difficile, car le vrai dénominateur est entre celui obtenu via les comportements des 12 derniers mois et celui obtenu via les comportements vie entière en retranchant le nombre de personnes séropositives, sans qu'on puisse définir une règle absolue.

## Activité de dépistage du VIH

La surveillance de l'activité de dépistage du VIH en laboratoires de biologie médicale (LaboVIH) permet de disposer de données au niveau national, régional, voire départemental, grâce à une forte participation des laboratoires (88 % en 2015). Cette surveillance a permis d'estimer que 5,35 millions de sérologies VIH (IC à 95 % : [5,20-5,33]) avaient été réalisées en 2015 par l'ensemble des laboratoires de biologie médicale (de ville ou hospitaliers). Après avoir augmenté de 4 % entre 2010 et 2011 suite à l'élargissement des recommandations de dépistage, ce nombre s'est stabilisé sur la période 2011-2013, puis a réaugmenté de 3 % entre 2013 et 2015 [5]. Cette augmentation récente est observée dans toutes les régions métropolitaines, sauf en Ile-de-France et dans les départements d'Outre-Mer (DOM).

Rapporté à la population France entière, le nombre de sérologies réalisées en 2015 était de 81 pour 1 000 habitants. L'activité de dépistage était plus importante en Outre-mer (Guyane : 205/1 000 hab, Guadeloupe : 182, Martinique : 137, Mayotte : 122 et La Réunion : 104), en Ile-de-France (112) et en Provence-Alpes-Côte d'Azur (99). Les autres régions de métropole présentaient des taux allant de 58 (Centre et Pays de Loire) à 77 (Languedoc-Roussillon). Ce sont les laboratoires de ville qui réalisent les trois-quarts des sérologies VIH en France, proportion stable depuis plusieurs années. Parmi l'ensemble de ces sérologies, environ 300 000 (soit 6 %) sont prescrites dans le cadre d'une consultation de dépistage anonyme (dans un CDAG/Ciddist), ce nombre ayant diminué depuis 2011.

Ces données de surveillance permettent de suivre le nombre total de sérologies VIH réalisés chaque année, mais ne permettent pas de faire la part entre les personnes testées plusieurs fois dans l'année et celles testées une seule fois. L'analyse des données de l'assurance maladie réalisée par l'HAS en 2015-2016, dans le cadre de la réévaluation de la stratégie de dépistage du VIH, montre néanmoins que l'écart entre le nombre de sérologies réalisées et le nombre de personnes dépistées chaque année est limité : 3,45 millions de sérologies ont été réalisées chez 3,07 millions de personnes de 15 à 70 ans en 2013 (données sur les affiliés au régime général, excluant les dépistages réalisés lors d'un séjour dans un établissement de santé public) [6]. En 2013, 6,5 % des assurés du régime général, âgés de 15 à 70 ans, avaient eu un dépistage VIH au moins une fois dans l'année (8,8 % des femmes et 4,1 % des hommes).

Les données concernant le nombre de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) réalisés par les associations de santé communautaire, depuis fin 2011, sont disponibles grâce aux rapports transmis chaque année à la Direction générale de la santé (DGS) [5,7]. Après une augmentation du nombre de



TROD communautaires réalisés entre 2012 (31 700) et 2014 (61 600), ce nombre s'est stabilisé en 2015 (62 200). En 2015, 30% des dépistages ont concerné des HSH, 31 % des migrants, 12 % d'autres populations exposées au VIH (populations en situation de précarité, UDI, personnes en situation de prostitution), et 27 % des personnes n'appartenant pas à ces publics cibles. Malgré le faible nombre de dépistages réalisés par TROD communautaires ou dans un cadre anonyme, comparativement à l'activité globale de dépistage, la proportion de tests positifs y est plus élevée, en lien avec les caractéristiques des populations dépistées. Ainsi, en 2015, cette proportion était de 7,7 pour mille TROD communautaires, de 3,3 pour mille sérologies anonymes, et de 1,9 pour mille sérologies non anonymes.

Concernant les autotests VIH, disponibles en pharmacie depuis septembre 2015, les chiffres mensuels de vente les plus élevés ont été observés au cours du dernier trimestre 2015. Depuis, le nombre d'autotests vendus chaque mois varie entre 5 200 et 7 800 (source Santé Publique France). La vente des autotests a été homologuée sous condition de l'indication de la ligne d'écoute de Sida Info Service comme recours pour les usagers. Entre septembre 2015 et août 2016, Sida Info Service a recensé 3368 sollicitations sur les différentes solutions d'écoute du service alors qu'environ 90 000 tests avaient été vendus sur la même période. Plus de trois quarts des usagers étaient des hommes (76,1 %). L'âge médian était de 30 ans sans différence significative selon le sexe. Parmi les questions posées sur le dépistage, ce sont celles sur la fiabilité (31,5 %) ainsi que le délai d'attente et la validité (29 %) qui étaient prioritairement évoquées. Sur l'utilisation des autotests en particulier, trois quarts des sollicitations portaient sur des généralités et plus d'un quart sur l'interprétation du résultat.

## Découvertes de séropositivité VIH

A partir du nombre de cas déclarés dans le cadre de la déclaration obligatoire de l'infection à VIH, le nombre de découvertes de séropositivité VIH est estimé chaque année en prenant en compte les délais de déclaration, le défaut d'exhaustivité, ainsi que les valeurs manquantes. En 2015, on estime que près de 6 000 personnes (IC à 95 % : [5 538-6 312]) ont découvert leur séropositivité. Après avoir diminué entre 2004 et 2011, le nombre de découvertes annuelles est stable sur la période 2011-2015. Ces découvertes étant le reflet à la fois de l'incidence du VIH et du recours au dépistage, il est difficile d'interpréter les tendances en termes de dynamique de l'épidémie.

Parmi les 6 000 personnes ayant découvert leur séropositivité en 2015, 30 % étaient des femmes (proportion stable depuis 2012). La proportion de jeunes de moins de 25 ans était de 12 % (proportion stable depuis 2003) et celle des seniors de 50 ans et plus, de 19 % (proportion stable depuis 2012). La majorité (52 %) des personnes ayant découvert leur séropositivité en 2015 étaient nées en France, 31 % en Afrique subsaharienne, 8 % sur le continent américain ou en Haïti, 4 % en Europe en dehors de la France, et 5 % dans une autre région du monde. Cette répartition n'a pas évolué sur les dernières années.

Le nombre de découvertes déclarées chez des personnes transgenres était de 46 sur la période 2012-2015 (données brutes non corrigées), dont 40 sont des transgenres d'homme à femme. Ils étaient âgés de 17 à 72 ans (médiane de 34,5 ans) et nés pour la majorité d'entre eux en Amérique du sud, notamment au Brésil (30 %) et au Pérou (20 %). Près des deux tiers d'entre eux étaient domiciliés en Ile-de-France.

### Mode de contamination

Les rapports hétérosexuels restent le mode de contamination prépondérant des personnes diagnostiquées en 2015 (54 %). Les contaminations par rapports sexuels entre hommes concernent 43 % des découvertes en 2015 et l'usage de drogues injectables, 2 % (Cf. Figure 1). La diminution du nombre de découvertes de séropositivité VIH se poursuit chez les hétérosexuels sur les années récentes, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger. Le nombre de découvertes chez les usagers de drogues injectables (UDI) reste stable et faible. Enfin, le nombre de découvertes de séropositivité ne diminue toujours pas chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (environ 3 200 diagnostics en 2015, IC à 95 % : [2 939-3 421]) étaient nées majoritairement en Afrique subsaharienne (53 %), en France pour 29 % d'entre elles, plus rarement sur le continent américain ou en Haïti (10 %), dans un pays européen hors France (3 %) ou dans une autre région du monde (5 %).

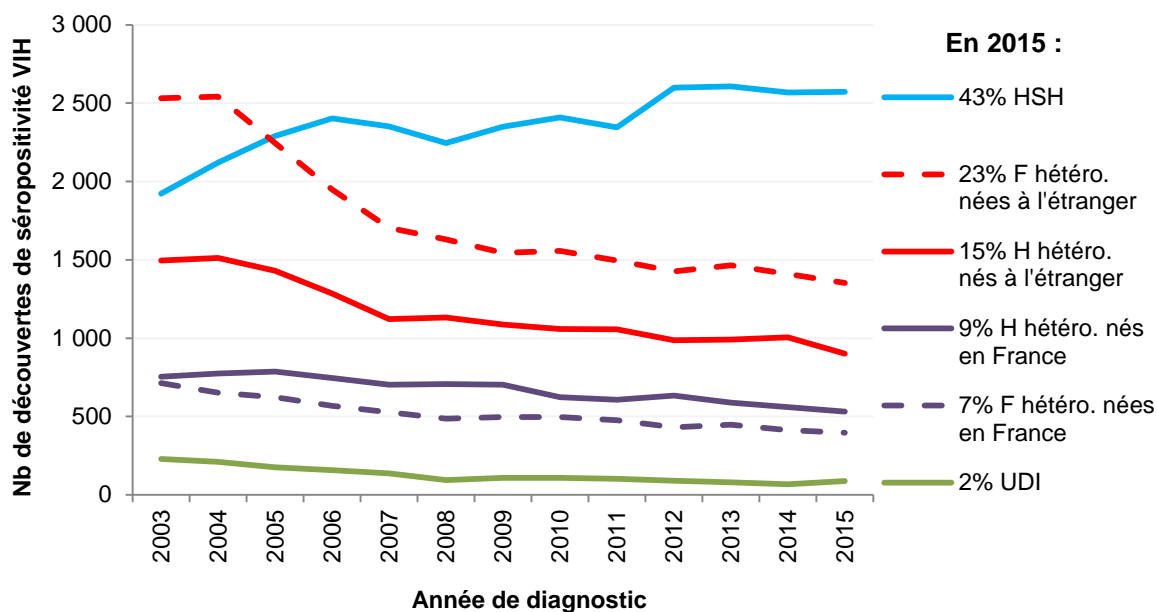
- Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels nées à l'étranger (près de 2300 diagnostics en 2015, IC à 95 % : [2 065-2 439]) étaient en majorité des femmes (60 %), plus jeunes que les hommes (respectivement 35 et 42 ans d'âge médian). L'âge au diagnostic a augmenté au cours du temps dans les deux sexes (respectivement 30 et 38 ans d'âge médian en 2003). La proportion de diagnostics à un stade avancé (stade sida ou  $CD4 \leq 200/mm^3$  en dehors d'une primo-infection) était



plus importante chez les hommes (41 % versus 28 % chez les femmes).

- Le profil des personnes contaminées par rapports hétérosexuels nées en France (environ 900 diagnostics en 2015, IC à 95 % : [823-1 032]) était différent, avec une majorité d'hommes (57 %), et un âge médian au diagnostic plus élevé (37 ans chez les femmes et 46 ans chez les hommes). Leur âge médian au diagnostic a également augmenté au cours du temps (respectivement 35 et 42 ans en 2003). La proportion de diagnostics à un stade avancé dans cette population était là encore plus élevée chez les hommes (38 % versus 24 % chez les femmes), sans tendance à la diminution.

**Figure 1** : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination, sexe, lieu de naissance et année de diagnostic (Données au 31/12/2015 corrigées pour les délais de déclaration, la sous-déclaration et les valeurs manquantes)



Les hommes contaminés par rapports entre hommes (près de 2 600 diagnostics en 2015, IC à 95 % : [2 368-2 779]) étaient pour la plupart nés en France (82 %), 5 % étant nés sur le continent américain, 5 % en Europe hors France, 4 % en Afrique subsaharienne, et 4 % dans une autre région du monde. La proportion d'HSH nés à l'étranger a tendance à augmenter sur les années récentes (18 % en 2015 vs 15 % en 2012). L'âge médian au diagnostic était de 34 ans (35 pour ceux nés en France, 31 pour ceux nés dans un autre pays). Après avoir augmenté, la part des jeunes de moins de 25 ans s'est stabilisée autour de 15 % depuis 2012. La part des 50 ans et plus a augmenté sur les années récentes pour atteindre 15 % en 2015. Au total, l'âge médian au diagnostic a peu varié au cours du temps (34 ans d'âge médian en 2015 versus 35 ans en 2003).

Les personnes contaminées par usage de drogues injectables (environ 90 diagnostics en 2015, IC à 95 % : [58-117]) étaient principalement des hommes (86 %) et en majorité nés à l'étranger (55 %), quasi-exclusivement en Europe. Leur âge médian était de 38 ans. Les hommes déclarés comme contaminés à la fois par rapports entre hommes et usage de drogues injectables représentent 0,22 % de l'ensemble des découvertes de séropositivité en 2015, sans tendance à l'augmentation au cours du temps.

Le nombre de découvertes de séropositivité dans chacune de ces populations doit néanmoins être interprété au vu de la taille de la population concernée. Ainsi, en 2015, le taux de découvertes est 6 fois plus élevé chez les HSH (282/100 000) que chez les hétérosexuels nés à l'étranger (47) et environ 175 fois plus élevé que chez les hétérosexuels nés en France (1,6). Le taux reste élevé chez les UDI (60/100 000).

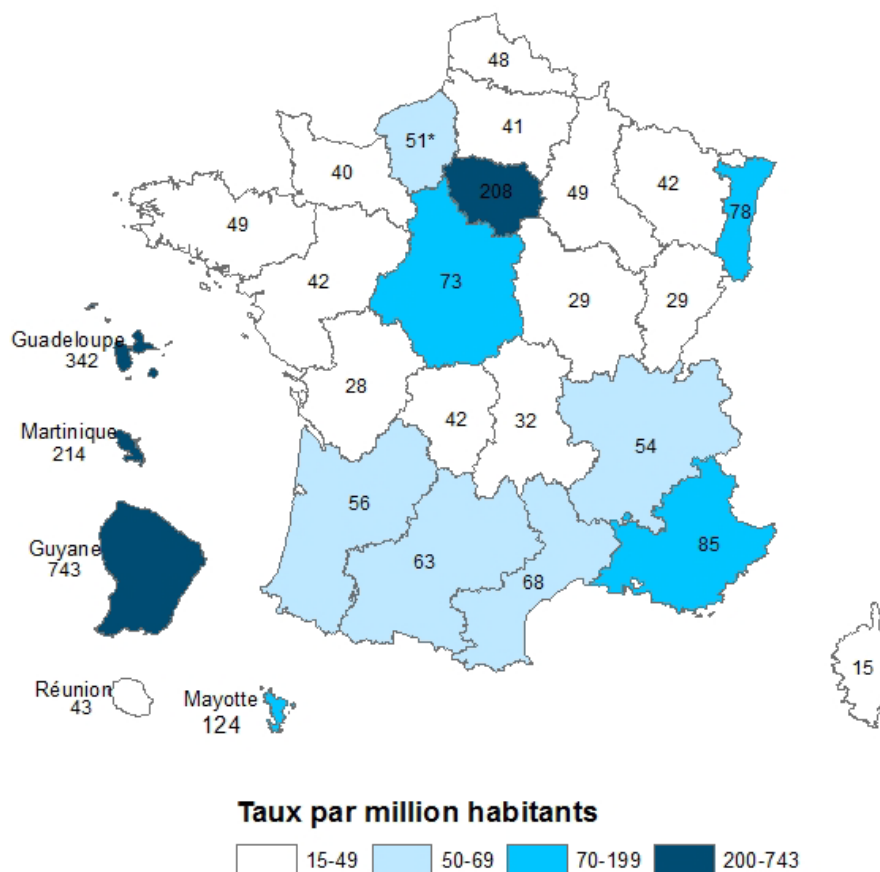
## Répartition géographique

Sur le plan géographique, l'Ile-de-France concentre 42 % des découvertes de séropositivité VIH et les DOM 8 %. La part d'HSH est majoritaire en métropole hors Ile-de-France (53 %), notamment en région Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées, Nord-Pas-de-Calais et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Elle est de 40 % en Ile-de-France et beaucoup plus faible dans les DOM (19 %). Inversement, la part des hétérosexuels nés à l'étranger est maximale en Guyane (67 %), importante en Guadeloupe (48 %), Ile-de-France (47 %) et Martinique (33 %) par rapport au reste de la métropole (24 %).

Le nombre total de découvertes de séropositivité, rapporté à la population France entière, est de 89

par million d'habitants en 2015. Ce taux est beaucoup plus élevé en Guyane (743 par million d'habitants), Guadeloupe (342), Martinique (214) et Ile-de-France (208) (Cf. Figure 2). En dehors de l'Ile-de-France, les 2 régions de métropole ayant les taux les plus élevés sont la Provence-Alpes-Côte d'Azur (85) et le Centre-Val de Loire (73). Les autres régions ont des taux compris entre 28 (Bourgogne-Franche-Comté) et 65 (Occitanie).

**Figure 2** : Taux de découvertes de séropositivité VIH en 2015 par région de domicile (Données au 31/12/2015 corrigées pour les délais de déclaration, la sous-déclaration et les valeurs manquantes)



### Caractère précoce ou tardif du diagnostic

Concernant le caractère précoce ou tardif du diagnostic, il peut être appréhendé par différents indicateurs : le stade clinique ou le statut immunologique au moment de la découverte de la séropositivité, la combinaison des deux, et enfin le test d'infection récente réalisé par le Centre national de référence du VIH pour tout nouveau diagnostic, qui permet d'estimer la part des adultes diagnostiqués moins de 6 mois après leur contamination.

Parmi les découvertes de séropositivité en 2015, 39 % étaient précoces (stade de primo-infection ou  $CD4 \geq 500/mm^3$  en l'absence de pathologie sida) et 43 % tardives (stade sida ou  $CD4 \leq 350/mm^3$  en dehors d'une primo-infection). Plus d'un quart des diagnostics (27 %) étaient réalisés à un stade avancé de l'infection (stade sida ou  $CD4 \leq 200/mm^3$  en dehors d'une primo-infection). Le diagnostic précoce était plus fréquent chez les personnes diagnostiquées en ville (46 % versus 36 % à l'hôpital), chez les moins de 25 ans (49 %), et chez les HSH (49 %). Le diagnostic à un stade avancé de l'infection concernait plus particulièrement les personnes de 50 ans et plus (39 %) et les hommes hétérosexuels, qu'ils soient nés en France (38 %) ou à l'étranger (41 %). Certaines régions comme la Guadeloupe, la Guyane, la Bourgogne, la Lorraine, la région Rhône-Alpes ou la Réunion présentaient également une part plus importante de diagnostics à un stade avancé qu'au niveau national, ceci pouvant le plus souvent s'expliquer par une proportion élevée de migrants parmi les diagnostics.

Depuis 2008, on n'observe pas d'évolution majeure de la proportion de diagnostics à un stade avancé : la proportion est passée de 30 % en 2008 à 27 % en 2013 et est restée à ce niveau depuis.

## Découvertes de séropositivité VIH chez les enfants de moins de 15 ans

Après prise en compte de la sous-déclaration et des délais de déclaration, on estime que le nombre d'enfants de moins de 15 ans ayant été découverts séropositifs pour le VIH en France chaque année entre 2003 et 2015, est en moyenne de 48 (de 36 à 59 selon les années), sans tendance à la diminution. Près des deux-tiers de ces enfants (64 %) sont nés à l'étranger, essentiellement en Afrique subsaharienne.

Parmi les enfants infectés par le VIH nés en France, 95 % ont été contaminés par transmission materno-fœtale, soit entre 10 et 15 enfants chaque année. Environ deux tiers d'entre eux ont été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans, quelle que soit l'année considérée, tandis que les autres sont diagnostiqués plus tardivement (à tous les âges). Dans la moitié des cas, une prévention de la transmission mère-enfant par ARV avait été prescrite, que la séropositivité de la mère ait été découverte avant ou pendant la grossesse. Il s'agit donc d'un échec du traitement préventif sachant que celui-ci n'a pas forcément été optimal, notamment lorsque la découverte de la séropositivité a eu lieu tardivement au cours de la grossesse. Les autres cas sont liés à une découverte de l'infection à VIH de la mère après la grossesse et il s'agit donc d'un échec de la stratégie de dépistage chez les femmes enceintes.

## L'augmentation du nombre d'IST bactériennes continue

Les réseaux de surveillance des IST bactériennes mettent en évidence la poursuite de l'augmentation des IST bactériennes depuis le début des années 2000 [8,9]. Entre 2013 et 2015, le nombre de cas notifiés de syphilis récentes a augmenté de 60 %, et celui des infections à gonocoque et des LGV d'environ 50 %. Sur la même période, le nombre d'infections à *Chlamydia trachomatis* a augmenté de 10 %.

Les augmentations constatées ont concerné tout particulièrement les HSH, qui représentent, en 2015, la majorité des cas de gonococcies (68 %) et de syphilis (84 %), et la quasi-totalité des cas de LGV (98 %). Ces augmentations ont été plus marquées en dehors de l'Île-de-France qu'en région parisienne, et chez les HSH de 25 ans et plus par rapport aux plus jeunes. En 2015, le niveau de co-infections par le VIH restait élevé chez les HSH présentant une LGV rectale, une syphilis, ou une gonococcie (respectivement 70 %, 25 % et 17 %) [8]. On ne peut exclure qu'une part de l'augmentation observée soit liée à une plus grande fréquence du dépistage de ces IST.

Chez les hétérosexuels, quel que soit le sexe, une hausse du nombre de cas d'IST bactériennes, bien qu'à un niveau faible, est également constatée depuis plusieurs années [8]. Cette augmentation est observée aussi bien chez les plus jeunes que chez ceux de 25 ans et plus. L'infection à *Chlamydia trachomatis* est la seule IST pour laquelle les femmes sont majoritaires (64 % des cas rapportés en 2015).

Les données recueillies au travers de ces réseaux de surveillance volontaire permettent de suivre les tendances épidémiologiques au niveau national de manière fiable, mais ne permettent pas de connaître le nombre total d'IST diagnostiquées en France. Des données d'incidence ont néanmoins été estimées pour l'année 2015 à partir d'une enquête spécifique réalisée en 2012 auprès de l'ensemble des laboratoires d'analyses médicales [10]. En 2015, l'incidence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* a été estimée à environ 81 000 cas, soit un taux de 275/100 000 personnes, et celle des gonococcies à environ 19 000 cas, soit un taux d'incidence de 52/100 000 personnes. Le taux d'incidence des infections à *Chlamydia trachomatis* était le plus élevé dans les DFA, puis en Île-de-France et enfin dans l'inter-région Sud-Est. Les trois autres inter-régions (Nord-Ouest, Nord-Est et Sud-Ouest) présentaient des taux moindres et comparables [10]. Concernant les infections à gonocoque, les taux d'incidence étaient similaires entre les DFA et l'Île-de-France, mais plus élevés que dans les quatre autres inter-régions. Des travaux sont en cours au sein de Santé publique France pour disposer également de données d'incidence pour la syphilis, au niveau national et régional, grâce à une exploitation des données du SNIIRAM.

## Comment évolue l'usage du préservatif ?

En population générale, les dernières données disponibles (datant de 2010) sur les comportements préventifs montraient le plus faible niveau d'utilisation du préservatif depuis les deux dernières décennies [11]. En 2010, 19 % des hommes et 13 % des femmes déclaraient avoir utilisé un préservatif lors de leur dernier rapport sexuel. Le préservatif restait davantage utilisé par les jeunes que par les plus âgés, mais son utilisation était en diminution pour les 18-30 ans, contrairement aux autres classes d'âges [11]. Ainsi, en 2010, 23 % des femmes de 18-30 ans et 34 % des hommes de la même tranche d'âge déclarent avoir utilisé le préservatif lors de leur dernier rapport sexuel alors que le pourcentage est de 11 % chez

les femmes de 31-34 ans et 14 % chez les hommes de la même tranche d'âge. En 1994, les taux d'utilisation chez les 18-30 ans étaient de 31 % pour les femmes et 40% pour les hommes.

Des données collectées sur l'évolution de l'utilisation du préservatif, des habitants de la Guadeloupe, la Martinique et la Guyane, montrent qu'il n'y a pas de relâchement des comportements sexuels préventifs dans ces trois départements français d'Amérique (DFA) [12]. En 2011-2012, si globalement 39,9 % des habitants des DFA avaient déclaré avoir utilisé au moins une fois un préservatif au cours des 12 mois précédant l'enquête, cette proportion était bien supérieure parmi les personnes les plus exposées au risque VIH, notamment les multipartenaires (83,5 %) [12]. En termes d'évolution, les niveaux de protection des rapports sexuels avec le préservatif ont modestement progressé dans les DFA, mais la hausse a concerné principalement les multipartenaires (72,7 % en 2004 vs 83,5 % en 2011-2012) et plus particulièrement les hommes (76,7 % en 2004 vs. 85,7% en 2011-2012). L'utilisation des préservatifs dans l'année était plus élevée dans les trois DFA qu'en métropole (39,9 % vs 29,9 %) [12].

Des données sur l'usage du préservatif par les personnes migrantes de pays d'Afrique subsaharienne ont été collectées par l'étude PARCOURS [13]. Cette étude a été menée en Ile de France en 2012-2013 auprès de trois groupes de migrants de pays d'Afrique subsaharienne : des personnes infectées par le VIH, des personnes ayant une hépatite B chronique et des personnes n'ayant aucune de ces pathologies connues. Parmi les deux sexes, 75 % des hommes et 92 % des femmes avaient rapporté avoir un partenaire stable sans différence significative entre les trois groupes. L'usage systématique du préservatif dans les 12 derniers mois avec des partenaires occasionnels était rapporté par 28 % des femmes et 55 % des hommes dans le groupe n'ayant aucune des deux pathologies, il était plus élevé pour le groupe ayant une hépatite B chronique (44,7 % pour les femmes et 66,1 % pour les hommes) et pour celui dont les personnes étaient infectées pour le VIH (59,1 % pour les femmes et 88,8 % pour les hommes) [13].

Quant aux HSH, des données sur les comportements sexuels et préventifs ont été recueillies lors de l'étude Prévagay, réalisée auprès de HSH fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises en 2015. Elles ont confirmé des fréquences élevées de multipartenariat et de pénétrations anales non protégées par le préservatif [14]. Dans cette étude, la prévalence de l'infection à VIH était estimée à 14,3 % [IC à 95 % : 11,9-16,9]. Parmi ces HSH séropositifs, 91,9 % [IC à 95 % : 86,4-95,2] étaient diagnostiqués, parmi lesquels 93,5 % [IC95 % : 89,1-96,2] étaient sous traitement antirétroviral. Parmi les HSH séropositifs, 61,2 % [IC à 95 % : 53,6-68,3] avaient rapporté au moins une pénétration anale non protégée par le préservatif avec des partenaires occasionnels de statut VIH inconnu ou négatif. C'était le cas pour 26,7 % [IC à 95% : 23,7-30,0] des HSH séronégatifs. Des antécédents d'IST dans les 12 derniers mois étaient observés chez 33,9 % [IC à 95 % : 27,3-41,2] des HSH séropositifs et 15 % [IC à 95 % :12,6-17,9] des HSH séronégatifs. Ces données soulignent l'importance de la prévention médicale alors que l'usage du préservatif n'évolue pas par rapport aux études antérieures réalisées auprès des HSH [15]. Dans cette étude, la pratique du Slam (injection de produits psychoactifs dans un contexte sexuel) dans les 12 derniers mois était rapportée par 0,9 % [IC à 95 % : 0,5-1,6] des HSH séronégatifs pour le VIH et par 5,2 % [IC à 95 % : 2,8-9,3] des HSH séropositifs pour le VIH.

## Que sait-on de la diffusion de la PrEP en France via la RTU ?

La société Gilead France a transmis au groupe les données collectées dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation de TDF/FTC en prophylaxie pré-exposition. Entre janvier 2016 et le 28 Février 2017, 392 médecins prescripteurs se sont enregistrés sur le site de la RTU. Soixante-dix-sept pour cent d'entre eux exerçaient dans un service hospitalier de suivi de PVVIH, 11 % dans un CeGIDD hospitalier et 12 % dans un CeGIDD extrahospitalier. Il faut noter que l'autorisation de prescrire la PrEP, initialement limitée aux services hospitaliers assurant le suivi des PVVIH et aux CeGIDD hospitaliers, a été étendue aux CeGIDD extrahospitaliers à partir de juin 2016. Le nombre de médecins prescripteurs exerçant à Paris était de 77 (20 %), de 48 (12 %) en Ile-de-France hors Paris et de 267 (68 %) en province, contrastant avec le nombre de personnes ayant reçu une première prescription de TDF/FTC en PrEP : 1698 personnes (52 %) étaient domiciliées à Paris, 152 (5 %) en Ile-de-France hors Paris et 1444 (44 %) en province. Au total, 3398 personnes ont reçu une première prescription de prophylaxie pré-exposition par TDF/FTC. L'âge moyen était de 37 ans (18 – 84). Sur 3294 usagers de PrEP avec une fiche complétée, on dénombre 3227 hommes (97,97 % dont 98 % étaient des HSH), 21 femmes (0,64 %) et 20 personnes transgenres (0,61 %). Le sexe n'était pas renseigné sur la fiche d'initiation pour 26 personnes (0,79 %). Lors de l'initiation de la PrEP, la clairance moyenne de la créatinine était de 125 ml/min. La prescription initiale était selon un schéma continu pour 1351 personnes (40 %), selon un schéma "à la demande" pour 1834 personnes (54 %), et la donnée était manquante pour 220 personnes (6 %). Quatre séroconversions VIH ont été rapportées dont une seule sous PrEP. Pour le premier cas, il s'agissait d'une primo-infection diagnostiquée avant l'initiation de la PrEP. Le deuxième cas a été diagnostiqué à la visite M1 après l'initiation de la PrEP, avec une charge virale ARN-

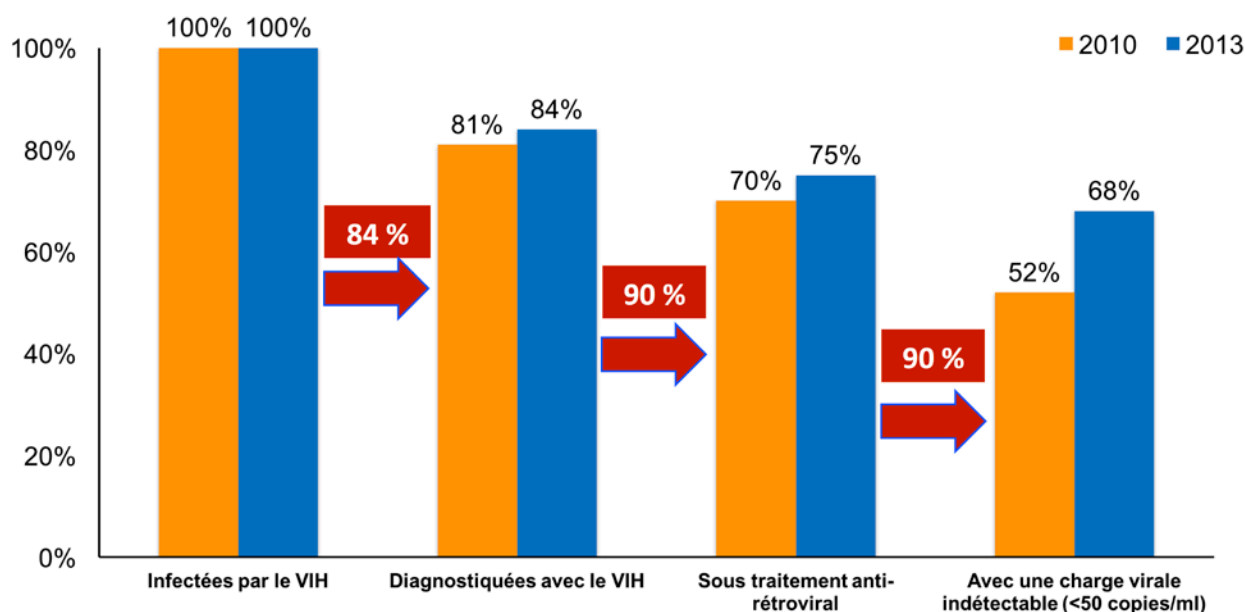
VIH à 500 copies/ml et la présence d'une mutation en position 184 du gène de la transcriptase inverse (M184I). Concernant les deux derniers cas, il s'agissait respectivement d'une séroconversion survenant 10 mois après la date d'initiation de la PrEP, laquelle avait été interrompue trois mois avant la séroconversion, pour l'un et d'une séroconversion survenant 2 ans après la date d'initiation de la PrEP (patient issu de l'essai Ipergay), laquelle avait été interrompue deux mois avant la séroconversion, pour l'autre.

On ne dispose pas encore d'indicateurs sur le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH en 2016 et 2017 et a fortiori sur les estimations d'incidence pour évaluer si la diffusion de la PrEP à ce niveau a eu un impact sur l'épidémie en particulier chez les HSH. Néanmoins, les données provisoires de la DO du VIH (données brutes non redressées) montrent que la proportion d'HSH en 2016 ne diminue pas par rapport à 2015 (en excluant les cas dont le mode de contamination est inconnu), quelle que soit la zone géographique (France entière, Ile-de-France ou Paris). Evaluer cet impact en Ile de France est un des objectifs de l'étude ANRS PREVENIR dont la mise en place a commencé début mai 2017.

## Nombre de personnes vivant avec le VIH en France et proportion avec une charge virale contrôlée

En France, on estime qu'en 2013, 153 400 (IC à 95 % : 150 300 – 156 200) personnes vivaient avec le VIH (PVVIH). Parmi ces personnes, 84 % connaissaient leur infection par le VIH, 75 % étaient sous traitement antirétroviral (TARV) et 68 % avaient une charge virale contrôlée (<50 copies/mL) (Figure 3) ; ces pourcentages sont en augmentation par rapport à 2010. En 2013, 84 % des PVVIH connaissaient leur infection par le VIH, 90 % des personnes diagnostiquées étaient sous TARV, et 90 % des personnes sous TARV avaient une charge virale (CV) contrôlée. Ainsi, on peut estimer qu'en France 49 000 (IC à 95 % : 46 300-51 600) personnes vivent avec le VIH avec une charge virale non contrôlée, dont la moitié environ ignorent leur séropositivité (voir paragraphe vers une connaissance de l'épidémie du VIH à une échelle plus fine).

Figure 3 : Cascade de la prise en charge en France en 2010 et 2013.



Ces estimations reposent sur trois sources de données : i) les données de la Caisse nationale de l'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur le nombre de personnes bénéficiant de l'affection longue durée au titre du VIH (ALD 7) pour estimer le nombre de personnes séropositives dans le système de soins, ii) les données issues de la base de données FHDH ANRS CO4 pour évaluer le pourcentage de personnes séropositives recevant des TARV parmi les personnes suivies et celles ayant une CV contrôlée parmi les personnes traitées, et iii) les données issues de la déclaration obligatoire du VIH pour estimer le nombre de personnes non diagnostiquées pour le VIH. Une étude menée par la CNAMTS a mis en évidence une proportion non négligeable de personnes prises en charge pour le VIH ne bénéficiant pas de l'ALD 7 [16]. Par conséquent, il est possible que l'estimation du nombre total de



PVVIH pour 2013 sous-estime le nombre réel de PVVIH en France. Un travail en collaboration avec la CNAMTS est en cours sur ce sujet.

## Deux objectifs de l'ONUSIDA atteints mais des délais longs entre infection et diagnostic

Dans le cadre de la lutte contre l'épidémie du VIH, l'ONUSIDA a fixé d'ici 2020 les objectifs 90-90-90, à savoir 90 % des PVVIH diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous TARV et 90 % des personnes sous TARV avec une charge virale contrôlée. Lorsqu'on compare les pourcentages estimés pour la France avec les objectifs 90-90-90, ils apparaissent encourageants puisque les deux derniers 90 % auraient été atteints en 2013, et avec 84 % des PVVIH diagnostiquées, la France se rapproche des 90 % des PVVIH diagnostiquées. Pour autant, ces pourcentages élevés cachent des délais qui restent longs entre certaines étapes de la prise en charge. Sur la période 2010-2013, le délai médian estimé entre infection et diagnostic du VIH était de 3,3 ans (intervalle interquartile (IIQ): 1,2-5,7). Une fois diagnostiqué, en général, les autres délais étaient courts. Sur la période 2011-2013, chez les personnes nouvellement prises en charge, le délai médian entre le diagnostic de l'infection VIH et l'entrée dans le soin étaient inférieurs à 1 mois pour tous les groupes de transmission, sauf pour les UDI où le délai médian était de 5 mois, d'environ 1 mois pour le délai entre entrée dans le soin (1<sup>er</sup> contact hospitalier) et mise sous TARV, et de 5 mois pour le délai entre mise sous TARV et contrôle de la charge virale. A noter un raccourcissement des délais entre entrée dans le soin et mise sous TARV depuis 2010 grâce à l'élargissement des critères d'éligibilités au TARV.

## Le diagnostic tardif : perte de chance pour l'individu et pour la collectivité

Le diagnostic tardif de l'infection à VIH est une perte de chance pour l'individu, car les personnes diagnostiquées et donc prises en charge tardivement ont des risques élevés de morbidité et mortalité liés au VIH/SIDA [17], alors que les personnes diagnostiquées et prises en charge précocement ont une espérance de vie similaire aux personnes séronégatives [18,19]. Sur le plan collectif, le diagnostic tardif de l'infection à VIH se traduit par l'existence d'une « épidémie cachée » de PVVIH qui ignorent leur séropositivité. Ces personnes peuvent transmettre le VIH car, ignorant leur contamination, elles sont moins à même d'adopter des comportements de prévention visant à ne pas transmettre le virus, et surtout elles ne bénéficient pas d'un TARV qui permet de réduire le risque de transmission [20,21] ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)). Cette « épidémie cachée » serait à l'origine de la majorité des nouvelles contaminations [22,23] et empêcherait donc le contrôle de l'épidémie.

## Vers une connaissance de l'épidémie du VIH à une échelle plus fine

En France, en 2013, on estimait qu'il y avait environ 24 700 (IC à 95 % : 22 600-27 000) PVVIH non diagnostiquées et qu'environ 7 100 (IC à 95 % : 6 400-7 800) nouvelles infections à VIH se seraient produites. Rapporté au nombre d'habitants (âgés de 18 à 64 ans), le taux de prévalence du VIH non diagnostiqué était de 6,3 pour 10 000 (IC à 95 % : 5,7-6,8) et le taux d'incidence de 1,8 pour 10 000 (IC à 95 % : 1,6-2,0).

Pour réduire le nombre de PVVIH non diagnostiquées et le nombre de nouvelles infections, il faut notamment réduire le délai entre l'infection et le diagnostic, ce qui permettra ainsi un accès plus précoce au TARV, gage d'un meilleur pronostic pour le patient et d'une réduction du risque de transmission du VIH. Pour cela, il importe d'avoir une connaissance spatiale et par population de l'épidémie cachée et du délai entre infection et diagnostic du VIH. Par ailleurs, pour réduire le nombre de nouvelles infections, il faut renforcer la prévention en intégrant les nouveaux outils disponibles, ce qui implique d'identifier les zones géographiques et les groupes les plus à risque d'acquérir le VIH. Récemment, des efforts ont été entrepris pour mieux décrire l'épidémie de VIH, avec la production d'indicateurs épidémiologiques clés (incidence de l'infection VIH, délai entre infection et diagnostic du VIH, et prévalence du VIH non diagnostiqué) aux niveaux national et régional et par population, à partir des données sur les nouveaux diagnostics du VIH et d'une méthode de rétrocalcul [24]. Ces nouvelles estimations illustrent de fortes disparités populationnelles et régionales.

## Hétérogénéité populationnelle

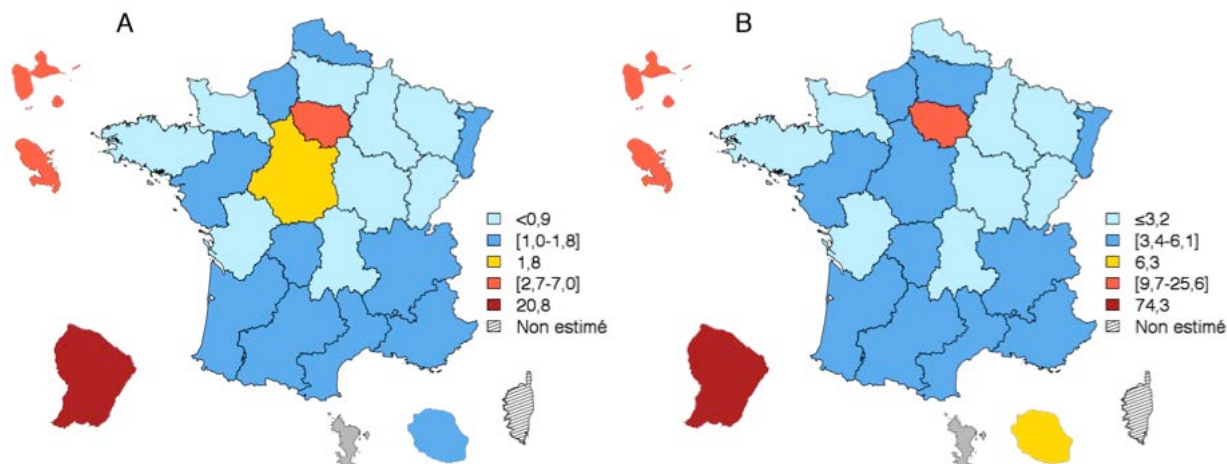
Alors que les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les hétérosexuels et les UDI représentent respectivement 1,6 %, 98,1 % et 0,3 % de la population générale de 18 à 64 ans, en 2013, 45 % du nombre estimé de nouvelles infections et 39 % du nombre estimé d'infections non diagnostiquées concernaient des HSH, respectivement 54 % et 60 % des hétérosexuels, et respectivement 1 % et 1 % des UDI. Parmi les HSH, près de 20 % des nouvelles infections ou des infections non diagnostiquées concernaient des HSH nés à l'étranger et parmi les HSH nés à l'étranger, environ 20% étaient nés en Afrique subsaharienne et 30 % en Haïti/Amériques. En ce qui concerne les hétérosexuels nés à l'étranger, plus de 75 % des femmes et plus de 70 % des hommes étaient nés en Afrique subsaharienne. Parmi les UDI, environ 50 % étaient nés à l'étranger. Lorsqu'on rapporte les nombres de nouvelles infections ou infections non diagnostiquées à la taille de chaque groupe, les populations le plus affectées par le VIH étaient les HSH nés à l'étranger (avec un taux d'incidence de 177,0 pour 10 000 et un taux de prévalence du VIH non diagnostiqué de 459,4 pour 10 000), suivis par les HSH nés en France (avec des taux respectifs de 117,1 et 290,6), les UDI nés à l'étranger (avec des taux respectifs de 30,6 et 122,0), les femmes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne (avec des taux respectifs de 27,7 et 89,0), et les hommes hétérosexuels nés en Afrique subsaharienne (avec des taux respectifs de 21,0 et 86,9). Sur la période 2010-2013, les hommes hétérosexuels, nés en France ou bien à l'étranger, et les UDI avaient des délais entre infection et diagnostic plus longs que les autres groupes (médianes  $\geq 4$  ans versus  $\leq 3$  ans pour les autres groupes).

## Hétérogénéité spatiale

En 2013, 43 % du nombre estimé de nouvelles infections sont survenues chez des personnes vivant en Ile-de-France. La Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et le Rhône-Alpes comptaient 12 % des nouvelles infections. C'est également dans ces trois régions que vivaient >50 % du nombre estimé de PVVIH non diagnostiqués : Ile-de-France (42 %), PACA (6 %) et Rhône-Alpes (6 %). Rapporté au nombre d'habitants (âgés de 18 à 64 ans) dans chaque région, quatre régions avaient des taux d'incidence du VIH et de prévalence du VIH non diagnostiqué significativement plus élevés que ceux au niveau national ( $p < 0,001$ , Cf. Figure 4). La Guyane avait des taux >11 fois plus élevés que ceux au niveau national (respectivement 20,8 pour 10000 pour l'incidence du VIH et 73,4 pour 10000 pour la prévalence du VIH non diagnostiqué), puis venait la Guadeloupe avec des taux quatre fois plus élevés (respectivement 7,0 et 25,6), l'Ile-de-France avec des taux deux fois plus élevés (respectivement 4,0 et 13,6) et enfin la Martinique avec des taux 1,5 plus élevés (respectivement 2,7 et 9,7) (Cf. Figure 4). Sur la période 2010-2013, dans la plupart des régions (sauf en Alsace, Franche-Comté, Bourgogne et Auvergne), les délais entre infection et diagnostic restaient longs et n'étaient pas significativement différent de celui au niveau national.



**Figure 4** : Estimations infranationales en 2013 en France. (A) Nombre de nouvelles infections à VIH pour 10 000 habitants (âgés de 18 à 64 ans), (B) Nombre de personnes infectées par le VIH non diagnostiquées pour 10 000 habitants (âgés de 18 à 64 ans).



Les estimations pour la Corse et Mayotte n'ont pas pu être effectuées car l'incertitude sur le nombre estimé de découvertes de séropositivité était trop importante (Corse) ou la surveillance du VIH était trop récente (Mayotte). Les régions colorées en jaune correspondent aux régions où le taux d'incidence ou de prévalence du VIH non diagnostiqué n'est pas significativement différent du taux au niveau national, à savoir 1,8 pour 10 000 (95 % IC: 1,6-2,0) pour l'incidence du VIH et 6,3 pour 10 000 (95 % IC: 5,7-6,8) pour la prévalence du VIH non diagnostiqué. Les régions colorées en bleu correspondent aux régions où le taux d'incidence ou de prévalence du VIH non diagnostiqué est >2 fois plus faible (bleu clair) ou <2 fois plus faible (bleu foncé) que le taux au niveau national. Les régions colorées en rouge correspondent aux régions où le taux d'incidence ou de prévalence du VIH non diagnostiqué est >11 fois plus élevé (rouge foncé) ou <11 fois plus élevé (rouge clair) que le taux au niveau national.

### Prendre en compte cette hétérogénéité et les spécificités des épidémies du VIH dans chaque région

Cette étude montre qu'un grand nombre de nouvelles infections et d'infections non diagnostiquées surviennent chez des personnes vivant dans un nombre limité de régions, à savoir Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, et Rhône-Alpes. Par ailleurs, quatre régions affichent des taux d'incidence du VIH et de la prévalence du VIH non diagnostiqué très élevés : Guyane, Guadeloupe, Ile-de-France et Martinique. Ainsi, il apparaît important d'intensifier les programmes de prévention et de dépistage dans ces régions pour, notamment, avoir un impact significatif sur la transmission du VIH en France. Néanmoins, ces estimations mettent également en évidence que l'épidémie du VIH n'épargne aucune région de France et aucune sous-population.

Par ailleurs, un travail initial sur quelques régions met en évidence trois points importants : i) au sein de régions ayant des taux d'incidence et de prévalence du VIH non diagnostiqué significativement inférieurs au niveau national certaines populations ont des taux d'incidence du VIH et de la prévalence du VIH non diagnostiqué aussi élevés que les populations les plus affectées vivant dans les régions ayant les taux les plus élevés, ii) les populations les plus affectées par le VIH varient d'une région à l'autre, iii) au sein de certaines régions, un ou plusieurs départements concentrent la majorité des infections non diagnostiquées. Il sera donc important de poursuivre ce travail afin de cartographier l'épidémie du VIH à l'échelle la plus fine possible, et d'implémenter et/ou d'adapter des interventions de prévention et de dépistage spécifique à chaque population dans chaque région.

### Des contaminations après l'arrivée en France pour une proportion importante des personnes nées en Afrique subsaharienne

Les estimations d'incidence produites à partir des données sur les nouveaux diagnostics du VIH et d'une méthode de rétrocalcul [24] ne permettent pas de déterminer la part des infections qui sont survenues en France et la part survenue hors de France. Pendant longtemps, la situation épidémiologique du VIH en Afrique subsaharienne a laissé supposer que les personnes nées en Afrique

subsaharienne découvrant leur séropositivité en France avaient été infectées avant leur arrivée en France. Or les résultats de l'étude ANRS PARCOURS [25] menée en 2012-2013 chez les personnes nées en Afrique subsaharienne vivant en Ile-de-France montrent qu'une part importante des migrants (entre 35 % et 49 % selon les scénarii) a été infectée par le VIH après leur arrivée en France. Cette étude a par ailleurs montré que la précarité (absence de papiers, de logement stable, de ressources) lors de l'arrivée en France augmente le risque d'infection VIH après la migration chez les personnes nées en Afrique subsaharienne [13].

## La prise en charge en France

Pour le rapport de cette année, les cohortes FHDH ANRS CO4 et Aquitaine ANRS CO3 ont collaboré pour établir des indicateurs communs au 2 cohortes en mettant au point un protocole d'échange de données permettant de combiner leurs données pour décrire la prise en charge en France. L'analyse a porté sur les données de 31 hôpitaux participant à la FHDH (dont la mise en jour est encore en cours) et 13 hôpitaux participant à la cohorte Aquitaine soit un total de 44 781 personnes.

### *Les nouvelles personnes prises en charge entre 2013 et 2015*

Le tableau 1 décrit les caractéristiques des nouvelles personnes prises en charge entre 2013 et 2015 (analyse portant sur 3 467 personnes). L'âge médian est de 37 ans, 16 % ont plus de 50 ans, et 26% sont des femmes. Le groupe des HSH est le plus fréquent (48 %), 28 % des PVVIH sont originaires d'Afrique subsaharienne et 14 % d'autres régions du monde en dehors de la France. En terme de stade de l'infection au moment de la prise en charge 29 % sont au stade SIDA ou présentent un taux de CD4 <200/mm<sup>3</sup> sans progrès entre 2013 et 2015 (41 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 24 % chez celles nées en France). Le délai entre diagnostic et prise en charge est supérieur à 3 mois pour 18 % des personnes, alors que 45 % sont vus dans la semaine suivant le diagnostic (respectivement 21 % et 41 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 16 % et 46 % chez celles nées en France).

Sur la période d'étude (2013-2015), 92 % ont initié un traitement antirétroviral, dont 62 % dans le mois suivant la première visite (56 % pour les personnes entrées dans le soin en 2013 versus 69 % en 2015). Le premier traitement prescrit a beaucoup évolué sur la période 2013- 2015, avec un traitement contenant un inhibiteur de protéase (IP) boosté passant de 59 % à 42 %, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) de 30 % à 17 % et un traitement contenant un inhibiteur d'intégrase (II) de 13 % à 43 %. En 2015, c'est néanmoins une combinaison à base d'IP boostée, qui a été la combinaison la plus prescrite (31 %) lors de l'initiation du traitement antirétroviral.

Six-mois après l'initiation du traitement antirétroviral, 70 % des PVVIH ont une charge virale contrôlée (<50 copies/mL), ce pourcentage est de 81 % lorsque la charge virale est inférieure à 100 000 copies/mL à l'initiation, 59 % pour une charge virale comprise entre 100 000 copies/mL et inférieure à 500 000 copies/mL et de seulement 48 % en cas de charge virale supérieure ou égale à 500 000 copies/mL à l'initiation. A 12 mois, la proportion de personnes ayant une charge virale < 50 copies/mL est de 91 % au total et de 95 %, 90 % et 82 % respectivement selon le niveau de charge virale à l'initiation.

**Tableau 1** : Caractéristiques et indicateurs thérapeutiques des nouvelles personnes vivant avec le VIH de plus de 18 ans prises en charge à l'hôpital pour la première fois entre 2013 et 2015 : Données combinées de la Cohorte Aquitaine, ANRS CO3 et de la FHDH, ANRS CO4

Caractéristiques et indicateurs	Nouveaux pris en charge n=3467 % ou médiane (25ième-75ième percentiles)
Age (années)	37,3 (29,2-46,4)
>=60 ans	4,6
Sexe	
Masculin	73,4
Féminin	26,1
Transgenre	0,5
Groupe de transmission	
HSH	47,6
UDI	1,4
Hétérosexuel	42,5
Hémophilie/Transfusion	0,6
Périnatal	0,2
Autre ou inconnus	7,7
Pays de naissance	
France	57,7
Afrique subsaharienne	28,2
Autre	14,1
Prise en charge au stade de la primo-infection	13,0
Stade SIDA	10,7
AgHBS+	3,0
AcVHC+	3,0
Délai entre diagnostic et prise en charge	
0	22,2
1j-7j	23,1
8j-15j	17,1
15j-30j	11,0
1 mois - 3 mois	8,8
>3 mois	17,7
Statut à la prise en charge	
CD4 > 500/mm <sup>3</sup> ou primo-infection	36,8
CD4 entre 200 et 500 sans SIDA ni primo-infection	34,6
CD4 < 200/mm <sup>3</sup> ou SIDA	28,6
Traitement ARV initié	91,6
Délai entre prise en charge et initiation du traitement ARV	
≤ 7 j	27,3
7j - 30j	34,9
1 mois - 3 mois	20,9
> 3 mois	16,9
10 combinaisons les plus prescrites en initiation en 2015	
TDF/FTC/DRVr	31,0
TDF/FTC/ EVGc	22,6
TDF/FTC/RPV	12,8
ABC/3TC/DTG	7,0
TDF/FTC/DTG	5,0
TDF/FTC/RAL	3,9
TDF/FTC/EFV	2,8
TDF/FTC/ATVr	2,4
ABC/3TC/DRVr	2,3
TDF/FTC	1,4
Délai entre initiation des ARV et CV<50 copies/mL	
≤ 3 mois	39,2
3-6 mois	31,1
6-9 mois	14,1
9-12 mois	6,9

## Les personnes suivies en 2015

Le tableau 2 décrit les caractéristiques des personnes suivies en 2015. L'âge médian est de 49,7 ans, 49 % ont plus de 50 ans et 16 % plus de 60 ans en nette augmentation par rapport à 2011 (35 % et 11 % respectivement). Trente et un pour-cent sont des femmes et 0,3 % des personnes transgenres. Les HSH (39,6 %) et les hétérosexuels (43,8 %) sont les deux groupes les plus fréquents, 24 % sont originaires d'Afrique subsaharienne et 12 % d'autres régions du monde en dehors de la France.

Il faut noter que 35 % des personnes suivies en 2015 ont été diagnostiquées avant 1997 et que 19 % ont commencé les antirétroviraux avant 1997. En 2015, 95,9 % des personnes suivies ont un traitement antirétroviral, 2,6 % ont des antécédents de traitement mais ne sont pas sous traitement aux dernières nouvelles et 1,5 % sont naïfs de traitement antirétroviral. Parmi les personnes traitées, 2,2 % reçoivent une monothérapie, 8,5 % une bithérapie et 85,7 % une trithérapie. Le traitement comprend un IP boostée chez 35 % des personnes, un INNTI chez 42 % et un II chez 34 %. En raison de la proportion très élevée de personnes traitées, les indicateurs de charge virale contrôlée et de CD4 ou de ratio CD4/CD8 ont été calculés sur l'ensemble des personnes suivies et non chez les personnes sous traitement comme dans les rapports précédents. Au total, 94 % des personnes suivies en 2015 ont une charge virale inférieure à 200 copies/mL et 90 % une charge virale inférieure à 50 copies/mL, 65 % un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, mais seulement 34 % un ratio CD4/CD8 supérieur à 1. C'est seulement chez les personnes traitées, avec une charge virale contrôlée et dont le taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, que la proportion de personnes avec un ratio >1 atteint 47 %.

Dans une étude récente, conduite sur les données de la FHDH [26], les auteurs ont montré qu'après l'initiation du traitement, le taux de contrôle virologique est similaire chez les hommes hétérosexuels originaires de France versus ceux originaires d'Afrique subsaharienne, sans différence non plus sur la survenue d'événements cliniques classant SIDA ou non. Les résultats sont similaires quand on compare les résultats chez les femmes hétérosexuelles originaires de France versus celles originaires d'Afrique subsaharienne.

## Facteurs de risques, morbidités et mortalité chez les PVVIH suivies en France

Dans les données combinées de la cohorte Aquitaine et de la FHDH, si la co-infection par le VHC (Ac anti-VHC) est observée chez 14 % des personnes suivies en 2015 (5 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 17 % chez les autres), elle n'est présente que chez 3 % des PVVIH nouvellement prises en charge entre 2013 et 2015 (2 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 3 % chez les autres). De la même façon, la co-infection par le virus de l'hépatite B (Ag HBs) est observée chez 6 % des personnes suivies en 2015 (9 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 5 % chez les autres), mais seulement 3 % des PVVIH nouvellement prises en charge entre 2013 et 2015 (7 % chez les personnes nées en Afrique subsaharienne et 1 % chez les autres).

**Tableau 2** : Caractéristiques et indicateurs thérapeutiques des personnes de 18 ans et plus vivant avec le VIH prises en charge à l'hôpital en 2015 : Données combinées de la Cohorte Aquitaine, ANRS CO3 et de la FHDH, ANRS CO4

Caractéristiques et indicateurs	Suivis en 2015 n= 44781 % ou médiane (25ième-75ième percentiles)
Age (années) ≥60 ans	49,7 (41,9-56,2) 15,7
Sexe	
Masculin	68,3
Féminin	31,4
Transgenre	0,3
Groupe de transmission	
HSH	39,6
UDI	8,2
Hétérosexuel	43,9
Hémophilie/Transfusion	1,7
Périnatal	0,4
Autre ou inconnus	6,2
Pays de naissance	
France	63,8
Afrique subsaharienne	23,8
Autre	12,4
prise en charge au stade de la primo-infection	5,6
Stade SIDA	21,4
AgHBS+	5,9
AcVHC+	13,8
Période de diagnostic (0,3% manquant)	
≤1996	35,5
1997-2004	26,8
2005-2012	27,5
≥2013	9,9
Traitement ARV en 2015	
en cours	95,9
antécédent	2,6
jamais traité	1,5
10 combinaisons les plus utilisées en 2015	
TDF/FTC/RPV	14,0
TDF/FTC/EFV	10,2
TDF/FTC/DRVr	9,8
TDF/FTC/EVGc	7,7
ABC/3TC/DTG	6,7
TDF/FTC/ATVr	4,2
TDF/FTC/RAL	4,1
ABC/3TC/DRVr	3,3
TDF/FTC/NVP	3,0
ABC/3TC/NVP	2,5
Charge virale	
<200 copies/mL	93,7
<50 copies/mL	89,6
CD4 > 500/mm <sup>3</sup>	64,9
CD4/CD8 > 1	33,8

Pour fournir les données la même année pour les 2 sources, les facteurs de risque cardiovasculaires, les morbidités et les traitements associés ont été étudiés dans la cohorte Aquitaine chez les PVVIH suivies en 2014, comme l'analyse réalisée par la CNAM à partir des données du SNIIRAM 2014. Un



tabagisme actif était recensé chez 43,2% des sujets, tandis que 25,4 % des PVVIH présentaient un indice de corpulence (IMC) entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup> (surpoids) et 7,8 % un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> (obésité). Dans une analyse des PVVIH suivies en 2010 dans la FHDH, l'obésité était plus fréquente chez les personnes originaires d'Afrique Subsaharienne quel que soit le sexe (21 % versus 12 % chez les femmes et 11 % versus 5 % chez les hommes), avec des taux similaires à ceux décrits en population générale dans les mêmes tranches d'âge [27]. Dans la cohorte Aquitaine en 2014, une hypertension artérielle (définie par au moins deux mesures consécutives  $>$  140 mmHg pour la systolique ou  $>$  90 mmHg pour la diastolique ou la prise d'anti-hypertenseurs) était recensée chez 47,9% des sujets et un diabète était présent chez 14,2 % d'entre eux. Enfin, le LDL-cholestérol était  $>$  160 mg/dL (4,1 mmol/L) chez 20,2 % des PVVIH. En 2014, 11,1 % des PVVIH avaient déjà présenté au moins un évènement cardiovasculaire incluant une coronaropathie (6,5 %), un accident vasculaire cérébral (3,1 %), ou une artériopathie (4,6 %). La probabilité à 5 ans de survenue d'un évènement cardiovasculaire, selon l'équation de risque DAD, était comprise entre 5 et 10 % (risque élevé) pour 22,2 % des PVVIH et était très élevée (risque  $>$ 10 % à 5 ans) pour 15,5 %. Toujours en 2014, 14,3 % des sujets avaient une clearance calculée de la créatinine  $<$  60 ml/mn selon l'équation MDRD mais seulement 1,4 % avaient une clearance  $<$  30 ml/mn et 10,3 % avaient présenté dans leur histoire au moins un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Enfin, 11,5 % avaient présenté dans leur histoire un cancer et 5,1% une fracture. Une dépression était renseignée chez 12,8 % des sujets. Concernant les traitements associés, un traitement antiagrégant par clopidogrel était prescrit chez 3,3 % des sujets, par aspirine chez 6,6 %, par statines chez 19,7 % et par fibrates chez 3,2 %. Enfin seuls 18,1 % des patients (soit moins de la moitié des patients hypertendus) recevaient un traitement à visée anti-hypertensive. Dans une sous-analyse chez plus de 2138 patients, parmi les 639 patients recevant un traitement antihypertenseurs, seulement 22.8 % avaient leur dernier chiffre de tension artérielle  $<$  140/90 mmHg. Si l'on ne peut exclure une sous déclaration des médicaments associés, ces résultats descriptifs montrent clairement une prise en charge non optimale du risque vasculaire et en particulier de l'hypertension artérielle et la non atteinte des objectifs édités par les recommandations nationales et internationales. Dans l'étude ANRS microbreak [28], qui compare la prévalence de la maladie des petits vaisseaux du cerveau chez des PVVIH de 50 ans et plus à une groupe de personnes non infectés de même âge, on a observé une fréquence plus élevée d'hypertension artérielle chez les PVVIH (33 % versus 21 %), mais une prise en charge moins fréquente en cas d'hypertension (87 % versus 97 %) alors que le diabète ou l'hypercholestérolémie étaient plus souvent pris en charge lorsqu'ils étaient présents chez les PVVIH qu'en population générale.

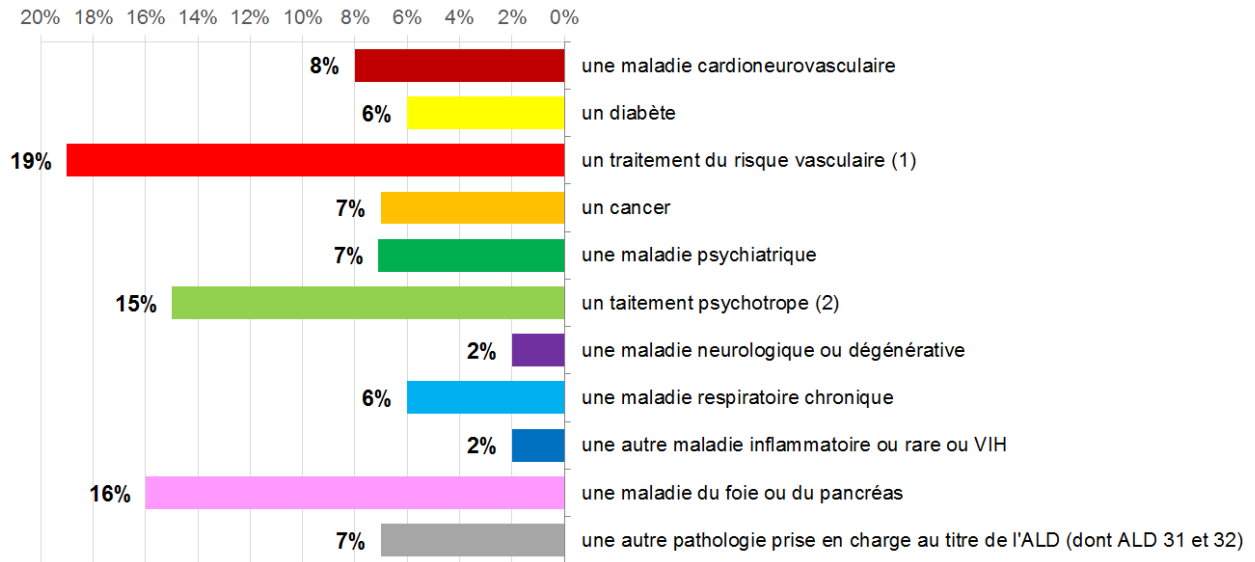
L'analyse sur la cartographie des patients et des dépenses réalisée par la CNAM pour les personnes vivant avec le VIH à partir des données du SNIIRAM (régime général et section mutualiste) en 2014 [16], permet de décrire le profil de comorbidités chez les PVVIH. La figure 5 illustre la fréquence élevée des différentes morbidités qui affectent celles-ci. La CNAM a publié le 31 mai 2017, l'étude 2015 qui montre très peu d'évolution de ce profil entre 2014 et 2015.

Les données relatives au risque de cancer, à son évolution et ses facteurs de risque sont décrites dans le [chapitre « Cancers »](#) et celles relatives au risque cardiovasculaire dans le [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#).

Concernant la mortalité, une méta-analyse récente a montré que l'espérance de vie des PVVIH sous traitement a augmenté depuis l'avènement des traitements dans toutes les régions du monde [29]. Exprimé en pourcentage de l'espérance de vie en population générale, l'espérance de vie estimée à 20 ans chez les PVVIH sous traitement varie de 60 % au Rwanda en 2008-2011 à 89 % au Canada en 2008-2012, avec en général de meilleurs résultats chez les femmes que chez les hommes. Un article de ART-CC [19] portant sur plus de 88 000 personnes ayant initié un traitement antirétroviral entre 1996 et 2010 détaille ce type de résultat pour l'Europe et l'Amérique du Nord. Dans cette étude les données françaises représentent 35 % de l'ensemble des données (Aquitaine et FHDH). Cette étude montre un risque de décès bien moindre chez les personnes qui ont commencé le traitement en 2008-2010 par rapport aux périodes précédentes avec une espérance de vie à 20 ans qui a augmenté de presque 10 ans par rapport aux personnes ayant initié en 1996. Pour quelqu'un ayant commencé son traitement entre 2008 et 2010, et suffisamment tôt, elle atteint désormais 73 ans chez les hommes et 76 ans chez les femmes (versus 79 et 85 ans respectivement en population générale en France). En comparant les parts des différents groupes socio-épidémiologiques parmi les PVVIH inclus dans Vespa2 et ceux inclus dans l'étude mortalité 2010 [30], les auteurs ont pu montrer une forte surreprésentation des UDI (11 % dans la population séropositive suivie enquêtée dans Vespa2, 29 % des décès dans mortalité 2010) et dans une moindre mesure des hétérosexuels français (29 % et 35 % respectivement), alors que la sous-représentation des hétérosexuels étrangers parmi les décès peut-être expliquée par un âge plus jeune observé dans cette population parmi l'ensemble des PVVIH suivis enquêtée dans Vespa2 (dans Vespa2 : 41 ans versus 49 ans chez les UDI et 48 ans chez les hétérosexuels français). Une étude réalisée dans la cohorte suisse a permis de montrer que l'impact du niveau d'éducation sur l'espérance

de vie était plus accentué chez les PVVIH qu'en population générale, montrant un impact plus grand des inégalités sociales de santé dans cette population. Les autres facteurs liés à une espérance de vie moindre étaient le sexe masculin, le tabagisme, comme c'est le cas en population générale, et le diagnostic tardif de l'infection VIH [31].

**Figure 5** : Pourcentage de personnes avec au moins une des pathologies listées, parmi les personnes prises en charge pour le VIH



**Source** : SNIIRAM / Régime Général + Sections Locales Mutualistes

**Note** : une personne peut être atteinte par plusieurs pathologies (prévalences non sommables)

(1) Hors personnes identifiées comme ayant une maladie coronaire ou accident vasculaire cérébral - ni aigus ni chroniques - ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ou insuffisance rénale chronique terminale traitée, ou diabète.

(2) Hors personnes identifiées comme ayant une maladie psychiatrique.

La définition des groupes peut être trouvée sur ameli.fr (<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/maladies-cardio-neurovasculaires-1ere-partie.php>)



## Points forts

### *Sur l'épidémie et son diagnostic*

- En France, l'épidémie d'infection à VIH est toujours active, bien que les objectifs d'ONUSIDA (90 % de PVVIH diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous traitement et 90 % des personnes sous traitement avec une charge virale contrôlée) soient en passe d'être atteints :
  - En 2013, les estimations de la cascade en France sont 84 % - 90 % - 90 %. On estime que 49000 (IC à 95 % : 46 300-51 600) personnes vivaient avec le VIH avec une charge virale non contrôlée, dont la moitié environ, 24700 (IC à 95% : 22 600-27 000), non diagnostiquées et qu'environ 7 100 (IC à 95 % : 6 400-7 800) nouvelles infections à VIH se seraient produites.
  - Les délais restent trop longs entre l'infection et le diagnostic, avec une médiane > 3 ans, ce qui compromet le contrôle de l'épidémie.
- L'augmentation de l'incidence des IST bactériennes se poursuit.
- Les populations les plus affectées par le VIH sont les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, qu'ils soient nés à l'étranger ou en France, les usagers de drogues injectables nés à l'étranger, et les femmes et les hommes nés en Afrique subsaharienne.
- Une part importante des personnes nées en Afrique subsaharienne (de 35 % à 49 %) sont infectées par le VIH après leur arrivée en France.
- Plus de 50 % des infections VIH non diagnostiquées se situent dans trois régions : Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes.
- Le taux de prévalence de l'infection à VIH non diagnostiquée est particulièrement élevé dans les DFA (73,4 pour 10 000 en Guyane, 25,6 en Guadeloupe et 9,7 en Martinique, versus 6,3 pour 10 000 au total en France).
- Dans les régions où le taux prévalence globale de l'infection à VIH non diagnostiquée est moindre, certaines populations (hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, femmes nées en Afrique subsaharienne) peuvent être aussi affectées que dans les régions avec les plus forts taux.

### *Sur la surveillance*

- En 2015, l'exhaustivité de la déclaration obligatoire du VIH est de 68% pour les biologistes et de seulement 42% pour les cliniciens, d'où une imprécision dans les estimations, notamment au niveau infranational.
- La mise en place des CeGIDD représente une réelle opportunité pour décrire le profil des personnes fréquentant ces structures. En effet, les données transmises par les CDAG étaient des données agrégées et succinctes, et aucune donnée épidémiologique n'était recueillie au niveau des Ciddist.

### *Sur la prise en charge à l'hôpital*

- Une fois prise en charge, les personnes originaires d'Afrique subsaharienne ont des résultats similaires à ceux des personnes originaires de France.
- L'espérance de vie s'est améliorée, mais les inégalités sociales de santé ont un impact plus important chez les PVVIH qu'en population générale. Le tabagisme et la prise en charge du VIH à un stade avancé (SIDA ou < 200 CD4/mm<sup>3</sup>) sont 2 déterminants majeurs de l'espérance de vie chez les PVVIH.
- Les comorbidités et les facteurs de risque notamment cardio-vasculaires ou de cancers sont fréquents chez les PVVIH, et leur prise en charge n'est pas optimale.

## *Le groupe d'experts recommande :*

- d'aller vers une connaissance plus fine de l'épidémie au niveau départemental et infra-départemental pour servir de base à la construction des stratégies de prévention diversifiée et mieux ciblée, en combinant différentes approches (observation, estimation et enquêtes) ;
- que les biologistes et les cliniciens déclarent la totalité des découvertes de séropositivité et de sida en temps réel, de préférence par voie électronique via l'application eDO, ce qui permettra une rétro-information plus rapide pour évaluer l'impact des nouveaux outils de prévention et de dépistage ;
- d'encourager les initiatives autour de villes, départements, ou régions sans SIDA ;
- d'améliorer l'organisation du dépistage en fonction de l'épidémie cachée ;
- de maintenir la prise en charge des personnes originaires d'un pays étranger quelle que soit leur couverture sociale ;
- que les cliniciens s'assurent de la prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque notamment cardio-vasculaires chez les PVVIH, et en particulier du tabagisme et de l'hypertension ;
- que les comités de coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) s'emparent de l'ensemble de ces recommandations dans le cadre de leur rôle dans la coordination régionale ;
- de maintenir les moyens de la surveillance de l'épidémie et de sa prise en charge.

## Références

1. BAJOS N, BOZON M. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. Paris, La Découverte, 2008, 609 p.
2. INSEE. Estimations de population ; Données provisoires actualisées au 26 janvier 2017.
3. JANSSEN E, BASTIANIC T. Usage problématique de drogues en France : les prévalences en 2011. ODFD, septembre 2013. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfjejt9.pdf>
4. JANSSEN E. Usagers de drogues pratiquant l'injection intraveineuse. Estimation 2014 en France métropolitaine. ODFD, septembre 2016. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxejw9.pdf>
5. CAZEIN F, LE STRAT Y, SARR A, RAMUS C, BOUCHE N, PILLONEL J, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2015. Bull Epidemiol Hebd 2016;41-42:745-8.
6. Haute autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Argumentaire scientifique. Mars 2017. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
7. SARR A, ITODO O, BOUCHE N, CATE L, FALIU B. Dépistage communautaire par tests rapides (TROD) VIH en France sur une période de trois ans, 2012-2014. Bull Epidemiol Hebd 2015;40-41:772-8.
8. NDEIKOUNDAM NGANGRO N, VIRIOT D, FOURNET N, DE BARBEYRAC B, GOUBARD A, DUPIN N, et al. Les infections sexuellement transmissibles bactériennes en France : situation en 2015 et évolutions récentes. Numéro thématique. Journée mondiale du sida, 1er décembre 2016. Bull Epidemiol Hebd. 2016(41-42):738-44.
9. LA RUCHE G, GOULET V, BOUYSSOU A, SEDNAOUI P, DE BARBEYRAC B, DUPIN N, et al. Epidémiologie actuelle des infections sexuellement transmissibles bactériennes en France. Presse Med. 2013.
10. LA RUCHE G, LE STRAT Y, FROMAGE M, BERÇOT B, GOUBARD A, DE BARBEYRAC B, et al. Incidence of gonococcal and chlamydial infections and coverage of two laboratory surveillance networks, France, 2012. Euro Surveill. 2015;20(32):pii: 21205.
11. SABONI L, BELTZER N, et le groupe KABP France. Vingt ans d'évolution des connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France métropolitaine. Enquête KABP, ANRS-ORS-Inpes-IReSP-DGS. Numéro thématique. VIH/sida en France : données de surveillance et études. Bull Epidemiol Hebd. 2012(46-47):525-9.
12. HALFEN S, LYDIE N, ESVAN M, DITER K. Connaissances, opinions et utilisation des préservatifs dans la population générale adulte de Guadeloupe, Martinique et Guyane : évolutions 2004-2011. Numéro thématique. Comportements à risque et prévention dans des populations particulièrement exposées au VIH, aux IST et aux hépatites. Bull Epidemiol Hebd. 2013(39-40):496-503.
13. DESGREES-DU-LOU A, PANNETIER J, RAVALIHASY A, LE GUEN M, GOSSELIN A, PANJO H, et al. Is hardship during migration a determinant of HIV infection? Results from the ANRS PARCOURS study of sub-Saharan African migrants in France. AIDS. 2016;30(4):645-56.
14. VELTER A, SAUVAGE C, SABONI L, SOMMEN C, ALEXANDRE A, LYDIÉ N, et al. Estimation de la prévalence du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises - PREVAGAY 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2017; Sous presse.
15. VELTER A, SABONI L, SOMMEN C, BERNILLON P, BAJOS N, SEMAILLE C. Sexual and prevention practices in men who have sex with men in the era of combination HIV prevention: results from the Presse Gays et Lesbiennes survey, France, 2011. Euro Surveill. 2015;20(14).
16. SNIIRAM, Cartographie des patients et des dépenses, personnes prises en charge pour le VIH en 2014. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/VIH\\_2014.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2014.pdf)
17. MONTLAHUC C, GUIGUET M, ABGRALL S, DANELUZZI V, SALVADOR F DE, LAUNAY O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009). J Acquir Immun Def Synd. 2013;64(2):197–203.
18. COSTAGLIOLA D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:294-301.
19. TRICKEY A, MAY, MT, VEHRESCHILD JJ, OBEL N, GILL J, CRANE HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017.
20. COHEN MS, CHEN YQ, MCCAULEY M, GAMBLE T, HOSSEINIPOUR MC, KUMARASAMY N ET AL. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016, 375:830-9.
21. SUPERVIE V, VIARD JP, COSTAGLIOLA D, BREBAN R. Heterosexual risk of HIV transmission per sexual act under combined antiretroviral therapy: systematic review and bayesian modeling. *Clin Infect Dis* 2014, 59:115-22.

22. SKARBINSKI J, ROSENBERG E, PAZ-BAILEY G, HALL HI, ROSE CE, VIAL AH et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015, 175:588-96
23. SUPERVIE V. (2012) Charge virale communautaire : de l'idée à la réalisation. *Transcriptases* n°147.
24. MARTY L, CAZEIN F, PILLONEL J, COSTAGLIOLA D, SUPERVIE V. Mapping the HIV epidemic to improve prevention and care: the case of France. 21th International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 18-22, 2016. Abstract TUAC0203.
25. DESGREES DU LOU A, PANNETIER J, RAVALIHASY A, GOSSELIN A, SUPERVIE V, PANJO H, et al. Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013. *Eurosurveillance* 2015; 20: pii=30065
26. DE MONTEYNARD LA, MATHERON S, GILQUIN J, PAVIE J, DE TRUCHIS P, GRABAR S, et al. Influence of geographic origin, sex, and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy in France. *AIDS* 2016;30(14):2235-46.
27. POURCHER G, COSTAGLIOLA D, MARTINEZ V. Obesity in HIV-infected patients in France: Prevalence and surgical treatment options. *J Visc Surg* 2015 ; 152(1) :33-37.
28. MOULIGNIER A, SAVATOVSKY J, GODIN O, VALIN N, LESCURE FX, TUBIANA R, et al. Cerebral small-vessel disease in HIV-infected patients well controlled on CART. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2017. February 13-16, 2017; Seattle, USA, 75.
29. WANDELER G, JOHNSON LF, EGGER M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(5):492-500.
30. LERT F, PAYE A, MAY T, TRON L, SALMON D, ROUSSILLON C, et al. Caractéristiques sociales et comportementales des personnes séropositives pour le VIH décédées en 2010 en France métropolitaine : quelles implications pour la prise en charge ? *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(41-42):749-54.
31. GUELER A, MOSER A, CALMY A, GÜNTARD HF, BERNASCONI E, FURRER H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017;31(3):427-436.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte »

(en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **juillet 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>



# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prévention et dépistage  
(avril 2018)



## **Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »**

*Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU  
Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U 1219, Université et CHU de Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Univ Auvergne
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission de travail « Prévention et dépistage »**

*Sous la direction du Professeur François DABIS, CHU Bordeaux*

Francis BARIN	INSERM U966 & CNR du VIH, Université et CHU de Tours
Arnaud BLANC	Médecine Générale, Morangis
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up-Paris
Marlène GUILLON	CERDI, Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand
Vincent LECLERCQ	TRT-5, AIDES, Pantin
France LERT	ANRS, Paris
Florence LOT	Santé publique France, Saint Maurice
Nathalie LYDIE	Santé publique France, Saint Maurice
Laurent MANDELBROTCHU	Louis-Mourier, APHP
Mathieu NACHER	Université Antilles-Guyane et Centre Hospitalier Cayenne
Virginie SUPERVIE	UMR S1136, INSERM et UPMC, Paris
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

### **Personnes auditionnées**

Jean-Michel MOLINA	CHU Saint-Louis - Lariboisière, Paris
Philippe MORLAT	CHU Bordeaux

## Sommaire

Introduction.....	5
Méthodologie de travail .....	6
Dépistage .....	7
<i>Infection par le VIH .....</i>	<i>7</i>
Contexte .....	7
Où, quand et comment dépister.....	9
<i>Hépatites virales et autres infections sexuellement transmises .....</i>	<i>12</i>
Pour un dépistage intégré des IST .....	14
Préservatif .....	16
Circoncision masculine médicalisée.....	18
Traitement antirétroviral .....	18
<i>Efficacité du traitement antirétroviral dans la réduction de la transmission .....</i>	<i>18</i>
Chez les couples hétérosexuels .....	18
Chez les couples d'hommes .....	18
<i>Périodes à risque de transmission du VIH lors de l'initiation du traitement antirétroviral... 19</i>	<i>19</i>
<i>Risque de transmission du VIH par acte sexuel non protégé par un préservatif sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois et avec une charge virale contrôlée .....</i>	<i>20</i>
Communiquer sur l'efficacité du traitement antirétroviral comme outil de prévention du VIH hautement efficace.....	20
L'impact du traitement antirétroviral sur l'épidémie.....	20
Prophylaxie pré-exposition .....	21
<i>Place de la PrEP dans la prévention diversifiée.....</i>	<i>21</i>
<i>Considérations médico-économiques.....</i>	<i>22</i>
<i>Indications de prescription et contre-indications .....</i>	<i>24</i>
<i>Modalités d'administration, de suivi et d'accompagnement des utilisateurs de la PrEP .....</i>	<i>25</i>
Prescription .....	25
Suivi.....	27
Accompagnement communautaire .....	28
Prévention des infections sexuellement transmissibles par la vaccination.....	29
<i>Place de la vaccination dans la prévention des IST chez les personnes non infectées par le VIH.....</i>	<i>29</i>
<i>Chez les personnes vivant avec le VIH.....</i>	<i>30</i>
Traitement post-exposition .....	30
Usagers de drogues et réduction des risques .....	31
<i>Utilisation de drogues en contexte sexuel.....</i>	<i>31</i>
Conclusion .....	32
Points forts.....	33
Le groupe d'experts recommande.....	36
Références .....	40
Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations.....	45

## Introduction

La version 2013 du rapport d'experts comportait un chapitre centré sur le dépistage (1) et un autre sur la prévention (2). En 2015, un nouveau chapitre est venu compléter le rapport en examinant dans le détail les avancées en matière de prophylaxie pré-exposition (PrEP) et en formulant des recommandations précises en la matière (3). La version actuelle du rapport d'experts entend regrouper dans un seul chapitre l'ensemble des problématiques relatives à la prévention et au dépistage et formule des recommandations globales combinant les approches comportementales et biomédicales.

La dynamique de l'épidémie a changé en France et ses enjeux également. Le chapitre « [Epidémiologie](#) » de ce rapport présente en détail les indicateurs épidémiologiques et leurs tendances. Sans reprendre toutes ces données, la situation peut se résumer comme suit :

- Le chiffre des nouvelles contaminations reste stable d'une année à l'autre depuis plusieurs années (environ 6 000 infections par an) et l'épidémie, qualifiée de concentrée, ne régresse plus.
- On ne décrit plus une épidémie française mais des épidémies de niveau et d'évolution différents entre les territoires : les régions métropolitaines Ile-de-France, Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) et Auvergne Rhône Alpes, ainsi que les Territoires Français d'Amérique (TFA) sont clairement plus affectées que les autres régions.
- Les groupes de population les plus touchés sont plus que jamais les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) et les populations des deux sexes originaires d'Afrique subsaharienne et des TFA. Les comportements et pratiques à risque persistent mais se retrouvent à des niveaux variables dans toutes les tranches d'âge, et les adultes jeunes ne sont pas épargnés.
- Le dépistage de l'infection par le VIH est largement ancré dans la pratique médicale et communautaire. Son usage augmente désormais peu en fréquence et son rendement (nombre de nouveaux tests positifs sur nombre total de tests réalisés) change peu. Le corollaire est que les diagnostics à un stade avancé (CD4 <200/mm<sup>3</sup> ou stade sida) ou à un stade tardif (CD4 <350/mm<sup>3</sup> ou stade sida) restent trop nombreux. Le nombre de personnes non diagnostiquées ne se réduit pas et a donc un effet d'entraînement sur la dynamique de l'épidémie. Pourtant, l'offre de dépistage s'est diversifiée tant en termes d'outils que de structures.
- L'utilisation de la combinaison tenofovir disoproxil fumarate / emtricitabine est trop récente (janvier 2016, si l'on tient compte de la mise à disposition par RTU préalablement à l'AMM en PrEP) pour que l'effet préventif de la PrEP attendu envers les populations ciblées ait pu être observé.

Nous proposons dans ce chapitre de définir la prévention comme l'ensemble des mesures pour lesquelles le bon niveau de preuve scientifique justifie de les appliquer pour aboutir à un effet maximum de réduction de la transmission du VIH à l'échelle des populations (4). Cette prévention est qualifiée de diversifiée car elle associe des mesures structurelles à des interventions biomédicales et comportementales, sachant qu'aucune d'entre elles prise isolément ne peut aboutir à l'effet escompté et donc ne constitue la panacée. Le groupe d'experts et sa commission « prévention et dépistage » ont pris le parti de remplacer la dénomination « prévention combinée », souvent utilisée jusqu'à présent, par « **prévention diversifiée** » considérant qu'à l'échelle individuelle les outils et stratégies de prévention n'étaient pas toujours combinés mais que leur diversification à l'échelle populationnelle était nécessaire pour impacter la dynamique des infections. Cette prévention diversifiée doit cibler l'utilisation des ressources sur une importante proportion des populations les plus exposées en offrant, avec ses multiples mesures d'efficacité démontrée, une réelle opportunité d'augmenter le niveau global de prévention et de faire régresser la pandémie à des niveaux très faibles dans un pays comme la France.

La pierre angulaire de toute politique de prévention reste le dépistage et la connaissance du statut vis à vis du VIH. Nous actualiserons ici les recommandations sur le dépistage du VIH puis développerons la question du dépistage des hépatites virales et des autres infections sexuellement transmises (IST). Le préservatif reste aujourd'hui une mesure préventive clé dans la prévention diversifiée, recommandation confirmée par les connaissances les plus récentes. Malgré une efficacité observée dans certains contextes épidémiologiques, la circoncision masculine médicalisée n'a pas de place en tant que mesure de santé publique en France. Les effets préventifs du traitement antirétroviral universel et précoce sont de mieux en mieux documentés et l'approche dite « Treatment as Prevention » (TasP) a désormais toute sa place dans ce chapitre. De même la PrEP est désormais une priorité forte dans la stratégie de prévention diversifiée, notamment pour les HSH. La prévention des IST par la vaccination fait ici l'objet de recommandations spécifiques et actualisées. Le traitement post-exposition (TPE) fait l'objet d'un chapitre à part et reste un outil important au niveau individuel ([Cf. chapitre « Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang \(AES\) chez l'adulte et](#)

[l'enfant](#) »). Après avoir rappelé la nécessité d'une politique globale de réduction des risques pour les usagers de drogues, nous aborderons pour terminer cette synthèse de la prévention diversifiée la question émergente de l'usage des drogues en contexte sexuel.

## Méthodologie de travail

Deux initiatives conduites par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en 2015-2016 sur saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) ont fourni au groupe d'experts un bilan des politiques publiques qui ont été menées au cours des dernières années et un premier ensemble de préconisations dont un certain nombre sur la prévention et le dépistage :

- Le rapport d'évaluation du plan national VIH/sida et IST 2010-2014 qui comporte sept propositions sur la politique de prévention et six sur celle du dépistage (5)
- L'avis sur la santé sexuelle et reproductive dont le quatrième axe des propositions est dédié à la prévention et au dépistage des IST (6)

Cinq documents de cadrage dont les quatre derniers ont été publiés depuis le début de l'année 2017 ont constitué le socle des propositions formulées ici :

- L'arrêté du 1<sup>er</sup> juillet 2015 relatif aux centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) des infections par les VIH, des hépatites virales et des IST dont l'annexe fixe le cahier des charges de ces nouvelles formes d'organisation mises en place depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016 (7).
- L'avis du CNS suivi de recommandations sur la prévention et la prise en charge des IST chez les adolescents et les jeunes adultes (8).
- La stratégie nationale de santé sexuelle (9).
- Le rapport sur la réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France préparé par la Haute Autorité de Santé (HAS) (10).
- L'arrêté ministériel relatif à la mise en place des coordinations de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) en 2017 (11).

L'élaboration des recommandations a été réalisée de façon collégiale par 13 experts pluridisciplinaires à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres.

L'avancée des travaux de la commission a été présentée à trois reprises pour discussion et amendements au groupe plénier d'experts dont la méthodologie d'élaboration des recommandations est rappelée en annexe, et la version finale a été validée après échange entre le président du groupe et celui de la commission.

Cinq membres de la commission « prévention et dépistage » ont participé en tant qu'experts à la rédaction du rapport de réévaluation de la HAS et deux autres ont fait partie du groupe de lecture (10). Il n'est donc pas apparu opportun de mener une nouvelle expertise indépendante sur le dépistage dans le cadre de ce rapport-ci. Le groupe d'experts approuve ainsi les conclusions formulées dans le rapport de la HAS et reprend à son compte les recommandations qui y sont formulées en précisant ici certains éléments.

Une enquête auprès d'une douzaine de centres prescripteurs de la PrEP dans le cadre de la RTU a été menée par questionnaire semi-ouvert, les réponses étant obtenues par écrit ou par des entretiens téléphoniques.

## Dépistage

### Infection par le VIH

#### Contexte

Le dépistage de l'infection à VIH fait l'objet en France d'une **politique** publique étayée par les recommandations de la HAS dont la dernière version datait de 2008-2009. La réévaluation récemment terminée (10) était rendue nécessaire, comme le préconisait le HCSP dans l'évaluation du dernier Plan national (5) : l'épidémie se poursuit sur le territoire français et ce, de façon inégale ; la coordination entre les différentes formes de dépistage, notamment envers les populations les plus exposées ou minoritaires et marginalisées, est insuffisante malgré le déploiement du dépistage communautaire ; enfin, la politique de dépistage de la population générale adulte a été peu suivie et a eu peu d'effet.

L'**organisation** actuelle du dépistage de l'infection à VIH en France repose principalement sur l'offre de soins : professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé et en médecine de ville, laboratoires d'analyse de biologie médicale publics et privés. Les structures associatives habilitées par les Agences Régionales de Santé (ARS) peuvent depuis novembre 2010 réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). La réforme des structures spécialisées dans le dépistage s'est concrétisée dans l'arrêté du 1<sup>er</sup> juillet 2015 créant les CeGIDD (7), avec financement unique de l'assurance maladie et pilotage par les ARS. On dispose donc désormais d'un cadre de référence prônant une organisation territoriale du dispositif d'information, de dépistage et de diagnostic du VIH, des hépatites virales et des autres IST. L'objectif est d'accroître l'accessibilité et la qualité de l'offre, notamment pour les personnes les plus vulnérables, les plus exposées et les plus éloignées. On définit dans ce chapitre ces **populations clés** de la manière suivante : Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), femmes et hommes hétérosexuels nés en Afrique sub-Saharienne et dans les Territoires français d'Amérique (TFA) et usagers de drogues injectables (UDI). Cette offre simplifiée est supposée garantir un meilleur parcours de prise en charge à partir du dépistage. Enfin une organisation juridique et financière unique doit faciliter le pilotage de ces organisations. La réforme des CeGIDD vise à unifier le dépistage du VIH et des autres IST et à créer au-delà du simple dépistage un véritable réseau de centres de santé sexuelle. On notera aussi que les CeGIDD sont fortement incités à développer leurs activités hors les murs. Un an après le démarrage des premiers CeGIDD, il est encore trop tôt pour apprécier l'impact de cette réforme, en particulier sur le volume des activités de dépistage, leur ciblage et l'évolution de la qualité des services prodigués. Le groupe d'experts rappelle cependant que le fonctionnement actuel des CeGIDD a commencé dans la majorité des cas avec des moyens sensiblement équivalents à ceux des structures précédemment en place alors que les missions ont été élargies et qu'il est recommandé, à juste titre, que les activités hors-les-murs soient développées. Les CeGIDD doivent donc établir des priorités pour produire la meilleure offre de services possible par rapport aux nouveaux objectifs du dépistage figurant dans les textes de référence (7, 9).

Trois **modalités** de dépistage pour le diagnostic de l'infection à VIH sont disponibles en France : les tests sérologiques Elisa et de confirmation qui sont réalisés en laboratoire, les TROD qui peuvent être réalisés par une tierce personne qui n'est pas forcément un professionnel de santé et les autotests de dépistage (ADVIH) en vente en pharmacie et mis à disposition gratuitement dans des structures habilitées. La performance de ces tests, résumée dans l'encadré 1 est jugée globalement équivalente pour une activité de dépistage, sauf en cas d'exposition récente (<3 mois). Les tests par auto-prélèvement pour les IST sont des kits qui permettent à l'individu de réaliser lui-même le prélèvement et de l'adresser à un laboratoire pour obtenir un résultat différé ; ils ne sont pas pour l'instant disponibles en France mais font l'objet d'expérimentation (12).

Le **diagnostic biologique** de l'infection à VIH repose toujours sur une stratégie en deux temps : une analyse de dépistage suivie d'une analyse de confirmation. Le dépistage est désormais réalisé avec un seul réactif communément appelé test Elisa combiné de 4<sup>ème</sup> génération détectant en même temps les anticorps anti-VIH-1 et 2 et l'antigène p24 du VIH-1. Tout dépistage positif doit être confirmé par un test Western blot ou Immunoblot sur le même échantillon. L'affirmation de l'infection par le VIH nécessite de disposer des résultats concordants de deux prélèvements distincts pour éliminer une erreur d'identité (Encadré 1). La recherche de l'ARN VIH plasmatique est préconisée dans plusieurs scénarii de confirmation (10).

Nous exposons ci-dessous les recommandations les plus importantes du rapport de la HAS (10) en y apportant des compléments et les éclairages qui nous sont apparus utiles.



### Encadré 1

Différents types de test de dépistage de l'infection à VIH disponibles en France – Conditions d'utilisation – Source : HAS (10)

#### **Elisa de 4<sup>ème</sup> génération**

Le test actuellement réalisé en laboratoire est un test Elisa de 4<sup>e</sup> génération. Il s'agit d'un test Elisa mixte détectant simultanément des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, et combiné, car il détecte également l'antigène p24 du VIH-1, permettant un dépistage des infections récentes. Un résultat négatif de l'analyse de dépistage signe l'absence d'infection par le VIH, sauf dans le cas d'une exposition supposée au VIH datant de moins de 6 semaines.

En cas de test Elisa de 4<sup>e</sup> génération positif un test Western-Blot est réalisé sur le même prélèvement pour confirmer le résultat : il détecte différents anticorps dirigés contre le VIH, permettant ainsi de savoir si le virus est réellement présent dans l'organisme. L'analyse de confirmation doit ainsi permettre de répondre à la question de la présence ou non d'une infection par le VIH et dans le même temps de différencier les infections par le VIH -1 et par le VIH-2. Si le résultat du WB ou de l'IB est négatif ou indéterminé, afin de ne pas méconnaître une primo-infection au stade de pré-séroconversion, il est nécessaire de procéder à un test permettant de mettre en évidence les composants du virus (détection de l'ARN viral plasmatique ou détection de l'Ag p24 avec un seuil de détection au moins équivalent à celui du test Elisa combiné utilisé dans l'analyse de dépistage, confirmée par un test de neutralisation en cas de positivité).

L'affirmation de l'infection par le VIH nécessite toujours de disposer des résultats concordants de deux prélèvements distincts. Si l'analyse de dépistage est positive, l'analyse de confirmation doit être effectuée sur le prélèvement initial. En cas de positivité de l'analyse de confirmation, un second prélèvement devra obligatoirement être réalisé afin d'éliminer une erreur d'identité. Sur ce second prélèvement, il est recommandé de pratiquer une nouvelle analyse de dépistage (avec le réactif de dépistage précédemment utilisé ou un autre) ; il n'est pas nécessaire de réaliser une nouvelle analyse de confirmation. Seul un résultat positif sur le second prélèvement permettra de valider le résultat et d'affirmer le diagnostic d'infection par le VIH.

#### **Test de dépistage rapide à orientation diagnostique (TROD)**

Le TROD est défini comme un test unitaire, à lecture visuelle subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement). Ce test est pratiqué sur sang total, sérum, plasma conformément aux instructions du fabricant, au moyen d'un réactif détectant l'infection par les VIH-1 et VIH-2 avec un marquage CE. Il existe désormais des tests combinant la recherche d'antigène et d'anticorps. En cas de TROD positif, la personne concernée est systématiquement orientée, voire accompagnée si nécessaire, vers un médecin, un établissement de santé ou un service de santé en vue de la réalisation par un laboratoire de biologie médicale, public ou privé, d'un diagnostic biologique de l'infection par les VIH 1 et 2. En cas de TROD négatif, la personne testée est informée des limites inhérentes à l'interprétation du résultat du test et de la possibilité de réaliser le diagnostic biologique précité, notamment en cas de risque récent de transmission du VIH. Un résultat négatif ne peut en effet pas être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois

#### **Autotests de dépistage de l'infection par le VIH (ADVIH)**

Les ADVIH sont des tests rapides, réalisés sur le sang total, qui utilisent la même technologie que les TROD. Ils sont destinés à être utilisés dans un environnement domestique par des utilisateurs profanes. Le prélèvement et l'interprétation sont effectués directement par l'intéressé. Le résultat positif d'un ADVIH doit être confirmé par un test conventionnel de type Elisa de 4<sup>e</sup> génération. Un résultat négatif ne peut être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois.

### ***Où, quand et comment dépister***

- L'épidémie française est concentrée, c'est-à-dire qu'elle touche de manière disproportionnée certains groupes de population et affecte peu la population générale en dehors des populations clés : HSH, femmes et hommes hétérosexuels nés en Afrique sub-Saharienne et dans les TFA et UDI. Ces populations clés sont tout particulièrement retrouvées en Ile-de-France, PACA, Auvergne Rhône Alpes et dans les TFA en particulier en Guyane. Les deux dimensions, population et région doivent donc désormais être prises en compte.
- La fréquence de proposition du dépistage des populations clés doit être augmentée et ceci de manière durable :
  - **Dépistage au minimum une fois par an** chez les HSH, et rapproché **tous les trois mois** chez ceux **à haut risque d'exposition et dans les régions les plus affectées** ;
  - Dépistage **tous les ans pour les UDI et pour les personnes originaires des pays de forte prévalence** ;
  - En pratique, **toute opportunité de dépistage** devra être encouragée auprès de ces groupes quelle que soit la technique de dépistage utilisée et si possible en associant VIH, VHB et VHC (Cf. Encadré 1).
- **La proposition de dépistage en population générale au moins une fois dans la vie entre 15 et 70 ans doit être maintenue.** Cette incitation au dépistage est tout particulièrement importante à mettre en œuvre dès qu'une opportunité se présente chez les hommes et dans les régions suivantes : TFA, Ile-de-France, PACA et Auvergne Rhône Alpes. Cette stratégie reste ambitieuse mais nécessaire et ne pourra être menée qu'avec des moyens renforcés. Les femmes ont souvent l'opportunité d'un tel dépistage à l'occasion d'une grossesse mais cette proposition doit être systématisée, de même que lors des consultations pour un projet de grossesse, de contraception ou d'interruption volontaire de grossesse (Cf. chapitre « [Désir d'enfant et grossesse](#) »). Dans tous ces cas, lorsque c'est possible, le dépistage devra alors être également proposé au partenaire. En sus des indications usuelles (signes cliniques ou biologiques évocateurs d'immunodépression ou de primo-infection), de nombreuses situations individuelles, parmi lesquelles le diagnostic d'IST, de tuberculose, la prise en charge médicale des personnes ayant subi un viol et les incarcérations, doivent également inciter au dépistage.
- **Les trois modalités de dépistage (par un professionnel de santé, une association ou à l'initiative de l'individu lui-même) sont jugées complémentaires et doivent toutes être encouragées.** Le dépistage fait alors toujours partie d'une offre préventive diversifiée telle que définie au début de ce chapitre.
  - En ce qui concerne les structures associatives, suffisamment d'expérimentations ont été réalisées et évaluées (13, 14) pour qu'on puisse désormais les considérer comme des acteurs incontournables et à privilégier pour atteindre les populations clés. Leur valeur ajoutée réside dans leur capacité à se projeter au-devant des populations clés, hors-les-murs. Leur capacité à disposer d'un réseau d'aval pour la confirmation du diagnostic et la prise en charge précoce doit toujours être garantie. Le dépistage conjoint du VIH, du VHB et du VHC est tout particulièrement important dans ces contextes. L'usage des TROD et des autotests doit ici être largement promu car ayant un bon rendement, et la qualité de ces services devra pouvoir être vérifiée. L'évaluation expérimentale des auto-prélèvements devrait également être encouragée dans ce contexte.
  - Les CeGIDD ont des missions élargies par rapport aux structures précédemment spécialisées dans le dépistage. Les consultations avancées et les activités de prévention et de dépistage hors-les-murs à la recherche des populations clés et l'approche globale de la santé sexuelle qui est préconisée doivent être développées sans réserve. Le groupe d'experts insiste cependant sur la nécessité de mobiliser des moyens supplémentaires et adaptés aux contextes (ressources humaines, horaires d'ouverture, ...) sans lesquels ces actions ne pourront pas être menées correctement : proposer aux publics les plus éloignés du système de soins un dépistage du VIH, des hépatites B et C ainsi que des IST dans des conditions techniques adéquates et en y associant une réelle offre de services en matière de contraception et de vaccination (Cf. sections suivantes).
  - Les médecins libéraux sont des acteurs clés pour inciter leurs patients à se faire dépister : médecins généralistes ainsi que spécialistes en dermatovénérologie, gynécologie, hépatologie, proctologie et cancérologie. Cette démarche doit s'appliquer à la population générale adulte quand elle n'a jamais été dépistée, en mettant l'accent sur les hommes et tout particulièrement dans les régions les plus affectées (Cf. *supra*) mais aussi aux consultants des populations clés.

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Prévention et dépistage (avril 2018)

- L'ajout à une prescription de tout autre examen biologique de tests de dépistage Elisa pour rechercher conjointement le VIH, le VHB et le VHC est recommandé.
- Les médecins libéraux doivent également inciter à ce dépistage face à des éléments cliniques ou biologiques évocateurs pour réduire la fréquence des diagnostics tardifs. La liste exhaustive des maladies indicatrices devant conduire à la prescription d'un dépistage, telle que proposée dans l'Annexe 10 du rapport de la HAS (10), est présentée dans l'Encadré 2.
- Les TROD ont tout à fait leur place dans la pratique des médecins libéraux surtout dans les régions les plus affectées et si la patientèle est au moins en partie constituée des populations clés. Leur utilisation à suffisamment large échelle ne peut être envisagée que si ces tests sont mis gratuitement à disposition dans les cabinets et que l'acte médical qui consiste à le proposer et à le réaliser dans de bonnes conditions est coté.
- Pour valoriser cette responsabilité en matière de dépistage, les médecins libéraux devraient d'une part bénéficier d'une importante action de communication et de formation, en particulier de la part des COREVIH, afin de les accompagner dans la construction d'une consultation en santé sexuelle ou dans l'intégration de cette dimension à des consultations pour d'autres motifs de recours. L'information et la communication auprès du grand public sont également nécessaires pour susciter une demande auprès des médecins libéraux. Enfin, ce type d'activité devrait devenir un acte fléché ou une possibilité de rémunération sur objectif de santé publique (ROSP).
- Les séjours hospitaliers sont autant d'opportunités de proposer un dépistage à la population générale en l'absence de test réalisé antérieurement ainsi qu'aux populations clés. Cette proposition doit être systématique et réalisée de manière incitative, y compris sans consentement spécifique préalable (simple information et rendu des résultats qu'ils soient positifs ou négatifs / tests dits en « *opt-out* »). Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) sont des dispositifs particulièrement utiles pour mettre en œuvre cette stratégie auprès des publics les plus fragiles et qui séjournent à l'hôpital.
- Les urgences hospitalières sont une porte d'entrée évidente au dépistage mais les expérimentations déjà réalisées et qui visaient à la généralisation de l'offre de dépistage amènent à recommander désormais un dépistage ciblé sur les populations clés ou sur la base des informations cliniques et/ou biologiques évocatrices d'une primo-infection ou d'une forme plus avancée d'infection à VIH.
- La médecine universitaire doit être une opportunité de dépistage des jeunes, notamment en relation avec le milieu associatif et avec l'utilisation de tests Elisa ou de TROD mis à disposition. Cette stratégie de dépistage doit s'inscrire dans une approche plus globale de santé sexuelle abordant notamment le dépistage des autres IST, les vaccinations VHB et HPV et la contraception. Elle doit être tout particulièrement mise en place dans les régions les plus affectées.
- La médecine du travail a jusqu'à présent été peu impliquée dans la politique de dépistage. Les médecins du travail peuvent pratiquer le dépistage en étant particulièrement attentifs à l'information et en respectant la confidentialité de leurs consultants. Le groupe d'experts est très en faveur de l'engagement des médecins du travail pour au moins deux raisons : les hommes fréquentent la médecine du travail plus que toute autre composante du système de santé ; intégrer le dépistage du VIH à la consultation préventive de médecine du travail est une opportunité pour que cesse l'exceptionnalisme de l'infection à VIH en France.
- Les laboratoires d'analyses de biologie médicale doivent continuer à offrir la possibilité à tout client de réaliser un test Elisa sur place et sans prescription médicale. Le remboursement nécessiterait une modification de la réglementation ou la formulation d'une politique de santé publique. L'identification d'un dispositif aval d'orientation médicale et de soutien est recommandée.
- Les pharmaciens d'officine doivent favoriser la dispensation des autotests qui devraient être disponibles dans toutes les pharmacies. Cette dispensation passe pour l'instant par le pharmacien ; elle devrait être en accès libre dans les officines. Les pharmaciens d'officine doivent pouvoir également réaliser des TROD. Dans les deux cas, la réglementation doit être modifiée. L'identification d'un dispositif aval d'orientation médicale et de soutien est recommandée.
- Enfin, l'offre de dépistage conjoint VIH-VHB-VHC en lieu de privation de liberté doit non seulement être systématiquement proposée à l'entrée mais aussi au cours et en fin d'incarcération.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

- Le dépistage à l'initiative de l'individu est une des pierres angulaires de la stratégie de dépistage en France. Les campagnes institutionnelles doivent clairement et de manière répétée inciter au dépistage au moins une fois dans la vie de la population générale et après une exposition possible au VIH (*Cf. supra*). Les campagnes d'information comportant les messages spécifiques aux populations clés (fréquence et régularité du dépistage) doivent également être régulièrement conduites et utiliser les vecteurs de communication adaptés à chacune d'entre elles. Les trois méthodes disponibles en France (test Elisa, TROD et autotest) doivent être accessibles à toute personne dans les meilleures conditions possibles. La gratuité, notamment pour les TROD et les autotests ne doit plus être considérée comme une exception ou relevant de l'expérimentation mais doit être une décision publique claire et transparente pour maximiser l'usage de ces approches.
- La notification aux partenaires regroupe l'ensemble des actions visant à : informer les partenaires sexuels des personnes nouvellement diagnostiquées avec le VIH, toute autre IST ou une hépatite virale et les partenaires de partage de matériel d'injection ; à conseiller ces partenaires et à leur proposer des services et en premier lieu le dépistage puis une prise en charge adaptée. Cette notification peut être réalisée selon différentes méthodes. Les Etats-Unis, le Canada, la Suède et le Royaume Uni pratiquent depuis longtemps cette notification. La France ne dispose ni du cadre législatif ni des professionnels spécialisés ni de dispositif facilitant ce type d'intervention alors qu'il existe pour d'autres maladies transmissibles comme la tuberculose. L'expérimentation de formes nouvelles de notification aux partenaires en tant que dispositif organisé pour le VIH est en cours sous l'égide de l'ANRS.
- La médiation en santé est une nouvelle forme de service prévue par la loi de modernisation du système de santé de 2016 ciblant l'accès aux droits, à la prévention et aux soins des personnes éloignées des systèmes de santé et qui doit tenir compte de leurs spécificités. Les populations clés originaires des pays d'endémie sont un des publics prioritaires de la médiation en santé par les pairs. Leur utilisation doit être promue aux différentes étapes d'accompagnement du processus de dépistage afin de limiter toute forme de stigmatisation. Les référentiels métiers des médiateurs en santé ont été publiés par la HAS le 26 octobre 2017.

**Encadré 2**

Signes, symptômes et pathologies évocatrices et pour lesquelles  
un test de dépistage doit être systématiquement demandé

*Source : HAS (10)*

**- Signes compatibles avec une primo-infection :**

**Signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant** (fièvre, arthralgie, pharyngite, myalgie, asthénie) plus ou moins associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses (éruption cutanée maculo-papuleuse, ulcérations buccales et/ou génitales) et/ou neurologiques (céphalées, mononévrite etc.) et/ou troubles digestifs (diarrhées, amaigrissement etc.).

**Ou anomalies biologiques** : hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce) plus ou moins associées à une cytolysé hépatique.

**- Découverte de pathologies opportunistes telles que décrites au stade C de la classification CDC ou dans le cadre d'autres maladies indicatrices** (Source : Etude européenne HIDES, pathologies associées à une prévalence d'infection à VIH non diagnostiquée > 0,1%).

Pour rappel, les huit pathologies indicatrices de HIDES sont :

- Infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- Lymphomes malins quel que soit le type \* ;
- Dysplasie / cancer anal ou cervical \* ;
- Zona ;
- Infection par le virus de l'hépatite B ou C, aiguë ou chronique, quelle que soit la date du diagnostic ;
- Syndrome mono-nucléosique ;
- Leucocytopénie ou thrombopénie de plus de 4 semaines non expliquée ;
- Dermite séborrhéique / exanthème.

*\* Pathologies pouvant correspondre selon leur type ou extension à des infections opportunistes classant SIDA - stade C classification CDC*

## Hépatites virales et autres infections sexuellement transmises

Le chapitre « [Epidémiologie](#) » rapporte une augmentation de l'incidence des hépatites virales et des IST bactériennes. Les recommandations concernant le dépistage des hépatites virales et des IST autres que le VIH sont éparpillées et ne sont que rarement formulées dans une approche populationnelle.

Pour l'hépatite A, devenue épidémique parmi les HSH dans plusieurs régions françaises depuis la fin 2016, comme dans d'autres pays européens, c'est la vaccination qui constitue la stratégie préventive de référence (Cf. section sur la vaccination dans ce chapitre)

Pour les hépatites B et C, nous rappelons ici les recommandations du rapport dirigé par le Pr Dhumeaux que le groupe d'experts approuve. L'actualisation parue en 2016 est en faveur d'un élargissement de la stratégie de dépistage (15). Les trois recommandations principales sont donc :

- La poursuite d'une stratégie de dépistage ciblé des infections virales B et C chez les personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de contamination (sauf pour l'hépatite B en cas de connaissance d'un statut sérologique anti-HBs positif synonyme de protection), à savoir :
  - La promotion de toutes les actions de dépistage envers les HSH, notamment ceux qui sont éligibles pour la PrEP, ceux qui déclarent plusieurs partenaires, ceux qui déclarent l'usage de drogues dites récréatives, de pratiques traumatiques, d'insertion ou de fist ainsi que les HSH déjà connus comme infectés par le VIH. Par ailleurs, le risque de nouvelle contamination chez des HSH co-infectés par le VIH et le VHC et guéris de leur hépatite C est désormais bien connu et impose la poursuite du dépistage (recherche de l'ARN du VHC) au-delà de la fin de la période de traitement de l'hépatite C et ce tous les six mois.
  - La promotion des actions de dépistage et de conseil à l'initiative du soignant dans les lieux de prévention et de soins fréquentés par les UDI y compris hors-les-murs, pour que ce dépistage soit réalisé tous les 12 mois et plus fréquemment en cas d'usage de la PrEP.
  - La poursuite de l'offre systématique de dépistage à l'occasion de la visite médicale d'entrée en milieu carcéral, et son renouvellement au cours de l'incarcération, y compris à l'aide des TROD ;
  - Le développement d'une stratégie de guichet unique (dépistages réalisés dans une unité de temps et de lieu) financièrement accessible pour les personnes migrantes et étrangères nées dans des pays de forte endémie ;
- L'élargissement des stratégies de dépistage des hépatites virales en population générale au moins une fois dans la vie à tous les adultes des deux sexes qui n'ont jamais été dépistés ;
- L'association dans tous les cas de la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH (sauf pour l'hépatite B en cas de connaissance d'un statut sérologique anti-HBs positif synonyme de protection).

Pour *Chlamydia trachomatis*, le dépistage systématique par PCR reste recommandé à ce jour pour les femmes de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans vus dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit (aujourd'hui les CeGIDD) et les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF). En février 2016, la Société Française de Dermatologie a repris cette recommandation en précisant que ce dépistage devait être renouvelé tous les ans en cas de rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire (16). Les recommandations de 2003 (17) sont en cours de réévaluation par la HAS.

Pour la syphilis, la HAS dans ses recommandations de 2007 (18) préconisait d'adapter le rythme de répétition du dépistage selon les situations à risque (du dépistage unique en cas de prise de risque ponctuelle au dépistage régulier, au minimum une fois par an, en cas de prise de risque récurrente) pour les populations et les situations suivantes :

- les HSH (pour toute pratique y compris la fellation) ;
- les travailleurs(es) du sexe ayant des rapports non protégés (pour toute pratique y compris la fellation) ;
- les personnes des deux sexes ayant des rapports non protégés (pour toute pratique y compris la fellation) avec des travailleurs(es) du sexe ;
- lors du diagnostic ou en cas d'antécédent de gonococcie, de lymphogranulomatose vénérienne et d'infection à VIH ;
- les personnes des deux sexes ayant des rapports non protégés (pour toute pratique y compris la fellation) avec plusieurs partenaires par an ;
- les migrants en provenance de pays d'endémie (Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique du Sud) ;
- lors d'une incarcération ;
- après un viol ;



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

- dans le cadre d'un suivi de grossesse.

Nous ne disposons d'aucun argument pour proposer des modifications à ces recommandations bien qu'elles ne soient pas récentes. Le groupe d'experts rappelle que les TROD syphilis ne sont pas encore validés mais que leur mise au point serait utile dans l'offre de TROD combinés.

Pour l'infection à gonocoque, la HAS, dans son rapport d'orientation de 2010 (19), proposait deux approches complémentaires sur lesquelles il n'existe pas d'élément probant nouveau :

- Un dépistage ciblé dans des sous-groupes de population présentant des facteurs de risque :
  - Les personnes dépistées ou diagnostiquées pour une autre IST ;
  - Les personnes ayant des antécédents d'IST, dont l'infection à gonocoque ;
  - Les HSH ;
  - Les personnes vivant avec le VIH ;
  - Les hommes et les femmes ayant des comportements sexuels à risque.
- Un dépistage ciblé pour l'ensemble des personnes ayant recours aux soins dans les CeGIDD, les CPEF, les centres d'orthogénie et de santé sexuelle.
- Pour favoriser ce dépistage, le groupe d'experts recommande un changement de nomenclature permettant la prise en charge des PCR par l'assurance maladie.



## Pour un dépistage intégré des IST

Nous avons rapporté et synthétisé dans les deux sections qui précèdent les recommandations sur le dépistage de VIH puis des autres IST. Nous avons ainsi présenté un ensemble de recommandations verticales développées par agent pathogène sur une quinzaine d'années. Le groupe d'experts s'accorde sur la nécessité d'une part d'actualiser les recommandations de dépistage les plus anciennes et d'autre part sur l'importance de disposer de recommandations par population (jeunes, migrants, HSH en particulier mais également personnes vivant avec le VIH) précisant les infections à rechercher, les techniques à privilégier et la fréquence de dépistage. C'est cette approche que la Société Française de Dermatologie a mise en œuvre dans son rapport de février 2016 (16). Nous en reprenons les principales propositions, complétées et mises en cohérence avec notamment la réévaluation récente de la HAS sur le dépistage VIH (10). L'encadré ci-dessous (Encadré 2) propose ainsi une approche par population. Ces recommandations sont proches de celles émises aux Etats-Unis (20), en Angleterre (21) et en Australie (22), en particulier pour les HSH. Pour ces derniers, les Australiens préconisent très précisément un dépistage des IST jusqu'à quatre fois par an pour les HSH qui présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes : rapports anaux non protégés, plus de 10 partenaires en six mois, rapports sexuels en groupe, prise de drogues récréatives pendant les rapports sexuels.

Une approche complémentaire au dépistage des IST bactériennes serait la prophylaxie antibactérienne. Un essai randomisé a été mené au cours de la phase ouverte de l'essai ANRS Ipergay (23). L'intervention évaluée était la doxycycline à la demande en prophylaxie post-exposition (mono-dose de 200 mg) contre placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'un nouvel épisode de gonococcie, d'infection à *Chlamydia* ou de syphilis. Après un suivi médian de 8,7 mois, la probabilité cumulée de survenue d'au moins un événement définissant le critère de jugement principal était de 22 pour 100 personne années dans le groupe traitement (N =116) et de 42 pour 100 personne années dans le groupe placebo (N=116), soit une réduction de 47 % (intervalle de confiance à 95 % : -15 % - -67 %) dans une analyse en intention de traiter. Aucun effet n'était cependant noté sur l'incidence de la gonorrhée. A l'inverse, la réduction d'incidence atteignait 70 % en intention de traiter pour l'infection à *Chlamydia* et la syphilis. Les effets indésirables étaient modérés et rares. Aucune modification comportementale des participants n'a été notée en cours d'essai. Les données d'antibio-résistance ne sont pas encore disponibles et les effets à long terme ne sont pas connus. Bien que l'on dispose après ce premier essai randomisé d'un bon niveau de preuve, le développement d'un programme de recherche sur le sujet est nécessaire avant la formulation de recommandations de santé publique. Le groupe d'experts préconise la construction d'un tel programme de recherche sans délai. Ce programme devrait également s'intéresser aux outils de diagnostic rapide des IST (point of care).

### Encadré 3

Proposition de stratégie de dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) par population

Adapté des recommandations de la Société Française de Dermatologie (16) et de la HAS (17, 18, 19)

#### Population générale\*

- Dépistage conjoint VIH-VHB-VHC au moins une fois au cours de la vie
- Dépistage VIH à chaque changement d'orientation de vie (dont multi-partenariat)
- Dépistage VIH lors de tout recours aux soins en l'absence de dépistage antérieur
- Dépistage VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) en l'absence d'antécédent de vaccination (Prescrire une recherche d'infection par le virus delta en cas d'Ag HBs positif)
- Dépistage VHC (Ac anti-VHC) s'il n'a jamais été réalisé
- Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour *Chlamydia trachomatis* par auto-prélèvement vaginal chez les femmes de 15 à 25 ans et dans le 1<sup>er</sup> jet urinaire chez les hommes de 15 à 30 ans, renouvelé tous les ans en cas de rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire ; l'utilisation d'une PCR mixte permet également le dépistage de l'infection à gonocoque dans cette population
- Frottis cervical : après deux frottis normaux à un an d'intervalle, prescrire un frottis tous les trois ans entre 25 et 65 ans et en l'absence de signes ou symptômes

#### Personnes migrantes

- En complément des recommandations pour la population générale, renouveler la proposition de dépistage coordonné au minimum une fois par an en cas de prise de risque

#### Travailleurs/ses du sexe

- En complément des recommandations pour la population générale, renouveler tous les ans le dépistage de l'infection à VIH, de la syphilis et de l'hépatite B (en l'absence de vaccination), voire plus fréquemment en cas de prise de risque

#### HSH et personnes transgenres à risque élevé\*\*

- Sérologies VIH et VHC au minimum tous les trois mois (ARN VHC si sérologie positive)
- Dépistage de la syphilis au moins une fois par an
- Recherche de gonocoques et *Chlamydia trachomatis* par prélèvement urinaire, anal et pharyngé (du fait de la fréquence élevée du portage asymptomatique) tous les trois mois (la prise en charge plafonnée pour le dépistage multi-sites de ces IST est aujourd'hui un frein à au dépistage)
- Sérologies VHB et VHA suivies d'une vaccination en cas de sérologies négatives.

#### UDI

- Sérologies VIH et VHC tous les ans (ARN VHC si sérologie positive)
- Sérologie VHB suivie d'une vaccination en cas de sérologie négative

#### Personnes vivant avec le VIH

- En fonction des comportements et pratiques à risque

\* Les recommandations en matière de vaccination sont détaillées dans une autre section du chapitre

\*\* Cf. Encadré 4, page 25

## Préservatif

Le préservatif masculin a eu un rôle majeur dans la lutte contre l'épidémie de VIH ; il reste aujourd'hui un outil indispensable dans le contexte de la prévention diversifiée en particulier parce qu'il est le seul à protéger des autres IST. **Il est donc nécessaire d'en poursuivre la promotion, d'en faciliter l'offre et d'en permettre l'apprentissage dès l'entrée dans la sexualité.**

L'efficacité théorique du préservatif masculin est élevée (98 %) mais son efficacité réelle est variable selon les IST, selon les pratiques sexuelles et selon qu'il s'agit de rapports anaux ou vaginaux. Dans les rapports hétérosexuels, la réduction du risque d'infection par le VIH par un usage systématique du préservatif est estimée à 80 % [24]. Dans les rapports homosexuels masculins, la réduction du risque d'infection VIH est estimée, sur la base d'une méta-analyse de cinq cohortes, à 64 % [25]. Ces niveaux d'efficacité plus faibles s'expliquent par la persistance d'une certaine proportion d'incidents par rupture ou par glissement au quotidien. Dans l'enquête « Contexte de la Sexualité en France » de 2006, 20 % des utilisateurs de préservatifs ont rapporté des accidents par rupture ou glissement au cours des 12 derniers mois. Ce taux d'accidents augmentait avec le nombre de partenaires dans l'année et le nombre de rapports. Le taux le plus bas était rapporté par les homosexuels masculins (12 %) puis par les hétérosexuels (20 %) ; il était beaucoup plus élevé parmi les bisexuels (38 %). Dans l'enquête Presse Gay de 2004, 11 % des répondants ont déclaré des glissements de préservatifs et 13 % des ruptures. Ces incidents ne sont pas rares d'après les données disponibles même s'ils ont pu être minimisés dans un contexte où le préservatif était le seul moyen de protection disponible. Ces éléments factuels plaident donc pour **poursuivre l'information des usagers à une bonne utilisation avec une attention particulière sur la pose et la lubrification**. Cela est d'autant plus important que lorsqu'il est utilisé correctement, le préservatif protège également contre les autres IST, telles que les chlamydioses, les gonococcies, la syphilis ou encore les infections à papillomavirus [26]. Comme contraceptif, le préservatif a une efficacité moindre que les méthodes médicales. Dans l'enquête COCON réalisée en France en 2000 auprès d'un échantillon de la population générale, 3,3 % des femmes qui l'ont utilisé comme méthode de contraception ont eu un échec dans la première année et 12,3 % dans les cinq ans (versus 2,4 % et 6,8 % pour la pilule, 1,1 % et 6,8 % pour le stérilet) [27].

Cette protection large, sa facilité d'utilisation, son faible coût, sa bonne acceptabilité depuis les premières campagnes de lutte contre le sida, font du préservatif un moyen de prévention incontournable pour toutes les populations même si de fortes inégalités sont constatées comme en attestent les indicateurs d'utilisation rapportés en détail dans le chapitre « [Epidémiologie](#) ». Au-delà des données d'utilisation déclarée, son appropriation au cours du temps est corroborée par l'évolution des ventes de préservatifs qui ont continué à augmenter de façon importante dans les années 2000, en particulier en grandes surfaces et en pharmacies qui restent les deux principaux lieux d'achat. Plus de 74 millions de préservatifs ont été vendus en 2000 en France et 106 millions en 2016 (source : Santé publique France), auxquels il faut ajouter les ventes en lignes dont le volume reste difficile à évaluer en l'absence de données publiques. En 2009, la part de la vente en ligne avait été évaluée à 5 % du marché (soit environ 5 millions de préservatifs) mais il est possible qu'elle ait augmenté depuis. Enfin, il faut se féliciter qu'une partie des préservatifs utilisés provienne de la mise à disposition gratuite par l'Etat (5 à 6 millions de préservatifs par an) et des associations comme l'Equipe Nationale d'Intervention en Prévention et Santé pour les Entreprises (ENIPSE) qui fait office de centrale d'achats pour les exploitants de lieux de rencontre qui mettent les préservatifs à la disposition de leurs clients (environ 4 millions par an).

Le préservatif n'est pas systématiquement utilisé au-delà des premiers rapports au cours d'une relation pour des raisons de confort sexuel, du fait qu'il est sous le contrôle de l'un des partenaires (de l'homme dans les relations hétérosexuelles) et de son image trop souvent associée à des relations multiples ou occasionnelles. Tous ces éléments ne permettent pas d'atteindre une couverture suffisante pour atteindre les objectifs d'extinction de l'épidémie en 2030 même si l'effet populationnel est important. En Angleterre, Phillips a estimé, par une modélisation, que si l'usage du préservatif s'était arrêté en 2000, l'incidence de l'infection à VIH aurait été multipliée par cinq (+ 424 %) entre 2001 et 2006 par rapport à ce qui a été observé [28]. Dans cette modélisation, la stratégie « test répété et traitement immédiat », sans baisse de l'utilisation du préservatif aurait quant à elle réduit l'incidence de l'infection à VIH par près de trois (Cf. section TasP de ce même chapitre).

La PrEP étant réservée à la prévention du seul VIH et, selon les recommandations actuelles aux individus et aux populations les plus exposées à celui-ci (Cf. section PrEP), **le préservatif est le seul moyen de prévention du VIH et des autres IST qui soit disponible pour tous, hommes et femmes, dans les relations entre hommes comme dans les relations hétérosexuelles**. Il est donc essentiel que chaque personne puisse s'en procurer, sache le proposer et l'utiliser, et surtout

voit son utilisation acceptée par ses partenaires. La promotion du préservatif reste donc absolument d'actualité avec la nécessité d'un contenu renouvelé eu égard à l'étendue de la protection qu'il apporte, à sa complémentarité avec les autres méthodes de prévention de la transmission du VIH, au respect de l'autonomie de chacun dans le choix de sa prévention et à une offre répondant de façon plus adéquate à des besoins diversifiés.

Dans la stratégie de promotion du préservatif, une attention accrue doit être portée aux demandes des utilisateurs pour une meilleure qualité et pour un meilleur confort sexuel. La plainte d'inconfort est alimentée par l'uniformité de l'offre gratuite en particulier dans les lieux de convivialité gay, et ce malgré la très bonne qualité des préservatifs distribués en routine en taille standard et en grande taille. Si l'offre soutenue par les pouvoirs publics ou les centrales d'achat peut être améliorée, elle restera limitée en raison non seulement des restrictions budgétaires mais aussi des règles d'achats des établissements publics. L'ajustement aux besoins ne peut donc reposer que sur des choix et achats individuels. L'existence de nouveaux produits offrant une bonne diversité de tailles, de matières, de textures et d'épaisseurs devrait favoriser ces ajustements. La promotion du préservatif doit présenter la gamme des produits disponibles, leur coût et l'intérêt du choix individuel et s'accompagner de négociations avec les industriels et distributeurs pour améliorer la distribution physique et l'achat en ligne.

La promotion du préservatif est particulièrement nécessaire dans la population HSH fortement exposée au VIH et aux autres IST. Cette population, doit également bénéficier d'une réelle offre en matière de dépistage des IST comme développé précédemment (Encadré 2). En France, avec seulement 5 352 personnes sous PrEP au 31 juillet 2017 dont 97,5 % d'hommes, le maintien de l'acceptation du préservatif et son accessibilité restent décisifs. Dans la population hétérosexuelle, l'adoption du préservatif s'est faite principalement par les jeunes qui ont associé depuis de nombreuses années le préservatif à la protection contre le sida. Ils l'utilisent de façon très majoritaire lors des premières relations mais en 2010 pointait une mise en doute de l'efficacité de ce dernier [29]. A un moment où l'information sur le VIH est moins présente dans l'espace public et les méthodes de prévention du VIH se diversifient, **il est nécessaire d'assurer, auprès du jeune public, la connaissance du préservatif, de ses qualités préventives, ainsi que leur capacité à l'utiliser.**

Les travailleurs(es) du sexe ne demandent pas une remise en cause de l'usage régulier du préservatif avec l'apparition de la PrEP. C'est ce que rapportent les associations qui déploient des stratégies de soutien et de prévention auprès de ces populations particulièrement exposées en France. Les travailleurs/ses du sexe continuent à avoir besoin d'une solide norme collective sur le préservatif et d'une approche globale de santé sexuelle et reproductive qui corresponde à leurs conditions de vie et d'accès aux soins. Mais l'utilisation du préservatif par les travailleurs/ses du sexe est aujourd'hui fragilisée par des facteurs structurels tels la réglementation des étrangers et son application, la pénalisation des clients, la diversification des formes de prostitution ainsi que par l'intolérance croissante des riverains à l'égard de la prostitution dans l'espace public. Ce contexte qui a aussi pour conséquence la précarité croissante de l'exercice de la prostitution met à mal la norme d'utilisation du préservatif qui permet de résister à la demande des clients de rapports non protégés pour un prix plus élevé. La promotion et la distribution de préservatifs adaptés au travail du sexe restent donc indispensables via notamment l'activité associative.

Disponible sur le marché européen depuis 1991, le préservatif féminin ou « interne » reste peu utilisé. L'offre, le prix et sa distribution ne sont pas favorables à sa diffusion. Importé et commercialisé par une seule société, il est vendu sur le marché au prix de 7 euros la boîte de trois ; dans la pratique il est encore peu disponible et peu visible dans les pharmacies et les commerces. Le préservatif interne est surtout distribué gratuitement par Santé publique France, via les associations et les centres de planning familial. Cette distribution tend à baisser ces dernières années ; moins de 500 000 préservatifs internes ont été diffusés en 2017. La connaissance et l'utilisation du préservatif interne peuvent être appréhendées par les enquêtes menées en population générale. Les données sont cependant assez anciennes, ces questions n'ayant pas été systématiquement reprises dans les dernières éditions de ces enquêtes. En 2004, 78 % des répondants dans l'hexagone et 85 % dans les TFA connaissaient le préservatif interne (30). Cette connaissance obéissait aux mêmes critères (âge, niveau d'étude, importance de la religion, utilisation de préservatifs masculins) que ceux qui gouvernent les attitudes vis-à-vis du préservatif en général. A cette date, l'utilisation rapportée variait de 2 à 4 %. Par contre, elle a augmenté aux Antilles et en Guyane entre 2004 et 2011 où selon la dernière enquête KABP [31] 13 % des hommes et 8 % des femmes ont déclaré avoir déjà utilisé un préservatif interne. Ces pourcentages étaient plus élevés en Guyane que dans les deux autres TFA, avec une politique de promotion du préservatif interne menée dans ce département qui a permis de réduire son coût.

## Circoncision masculine médicalisée

La circoncision masculine volontaire et médicalisée des adultes a fait la preuve de son efficacité dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée dans les pays les plus affectés d'Afrique Australe et de l'Est et dans les populations où elle n'était pas pratiquée pour des raisons religieuses ou culturelles. Cette mesure préventive n'a pas sa place dans les stratégies de santé publique de pays comme la France.

## Traitement antirétroviral

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de réduire la quantité de virus dans l'organisme, mesurée en pratique par la charge virale plasmatique, en vue du maintien ou du rétablissement du système immunitaire. Chez la plupart des patients, le traitement antirétroviral permet de faire baisser la charge virale plasmatique à un niveau indétectable, c'est-à-dire que la quantité de VIH dans le sang a atteint un niveau inférieur au seuil de 50 copies/ml des tests virologiques. L'atteinte et le maintien d'une charge virale indétectable sont essentiels pour réduire les risques de morbidité et de mortalité liés au VIH/SIDA des personnes vivant avec le VIH, mais permettent également de prévenir la transmission du virus à autrui. On parle alors du traitement comme outil de prévention, de l'anglais « Treatment as Prevention » ou TasP.

### *Efficacité du traitement antirétroviral dans la réduction de la transmission*

#### ***Chez les couples hétérosexuels***

Sept études observationnelles (32-38) et un essai clinique (39-41) ont évalué l'efficacité du traitement antirétroviral dans la réduction de la transmission du VIH au sein de couples hétérosexuels sérodifférents. Dans ces études, les partenaires séropositifs au VIH bénéficiaient d'une prise en charge globale, incluant un soutien à l'observance et le traitement des IST ainsi que d'un suivi régulier, tous les trois à six mois, de la charge virale plasmatique. Dans quatre études observationnelles (32-35), les taux d'incidence du VIH au sein de couples où le partenaire séropositif était sous traitement antirétroviral, ont été comparés aux taux d'incidence du VIH au sein des couples où le partenaire séropositif ne recevait pas un tel traitement. Ces études ont montré que le traitement antirétroviral permettait de réduire le taux d'incidence du VIH de 81 à 92 %. Ces résultats ont été confirmés par l'essai clinique HPTN 052, conduit chez 1 763 couples, suivis en médiane pendant 5,5 ans, qui a montré que le traitement antirétroviral réduisait le taux d'incidence du VIH de 93 % (IC : 78-98) (39-41). Dans les études observationnelles et dans l'essai HPTN 052, au total 261 transmissions liées de façon certaine au partenaire séropositif ont été rapportées au cours du suivi : 248 transmissions sont survenues lorsque le partenaire séropositif ne recevait pas un traitement antirétroviral sur un temps de suivi de 10 519 personnes-années et 13 lorsque le partenaire séropositif était sous traitement sur un temps de suivi de 8 605 personnes-années (Tableau 1). Huit de ces 13 transmissions sont survenues lorsque le partenaire séropositif était sous traitement antirétroviral depuis moins de six mois, et donc potentiellement avant que la charge virale plasmatique ne soit devenue indétectable. Quatre autres transmissions sont survenues au-delà de six mois de traitement antirétroviral, en situation d'échec thérapeutique. Le dernier cas de transmission, observé dans l'étude menée par Apondi (36) est survenu durant les 12 premiers mois de traitement. Les données de cette dernière étude ne permettent pas de déterminer si la transmission est survenue avant ou après que la charge virale du partenaire ne devienne indétectable, ni si la transmission est survenue avant ou après la période des six premiers mois de traitement antirétroviral.

#### ***Chez les couples d'hommes***

Deux études observationnelles ont évalué l'efficacité du traitement antirétroviral au sein de couples d'hommes (Tableau 1) ; dans ces études il n'y avait pas de groupe témoin c'est-à-dire de couples où le partenaire séropositif n'était pas traité. Dans l'étude Partner (38), menée chez 340 couples d'hommes, aucune transmission n'est survenue lorsque le partenaire séropositif était sous traitement antirétroviral et avait une charge virale indétectable. Dans l'étude Opposites Attract (42, 43), menée chez 152 couples d'hommes, aucune transmission n'est survenue lorsque le partenaire séropositif était sous traitement. Ces deux études sont toujours en cours. Il n'y a donc pas eu de transmission du VIH observée dans ces deux études. Dans toute la littérature scientifique on peut retrouver en 2002 un cas de transmission possible du VIH, au sein d'un couple d'hommes, où le partenaire séropositif



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prévention et dépistage (avril 2018)**

était sous traitement antirétroviral avec une charge virale indétectable (44). La description de ce cas est, toutefois, rétrospective. Il ne s'agissait ni d'une étude observationnelle en population ni d'un essai.

**Périodes à risque de transmission du VIH lors de l'initiation du traitement antirétroviral**

D'après cet ensemble d'études, on peut identifier trois périodes de niveaux décroissants de transmission du VIH au partenaire lorsque le partenaire séropositif initie un traitement antirétroviral (Tableau 1) : (i) les six mois suivant l'initiation du traitement et avant que la charge virale plasmatique ne soit devenue indétectable ; (ii) au-delà de six mois après l'initiation du traitement et tant que la charge virale plasmatique n'est pas devenue indétectable ; (iii) après l'échec du traitement.

**Tableau 1** : Etudes observationnelles et essai clinique évaluant l'impact du traitement antirétroviral (TARV) sur le risque de transmission du VIH chez les couples sérodifférents hétérosexuels (A) et d'hommes (B).

1 <sup>er</sup> auteur, année de publication (référence)	Nombre de couples	Partenaire séropositif pas sous TARV		Partenaire séropositif sous TARV		Partenaire séropositif sous TARV depuis > 6 mois et/ou avec une charge virale indétectable	
		Temps de suivi (personnes-années)	Nombre de transmissions	Temps de suivi (personnes-années)	Nombre de transmissions	Nombre de transmissions	Nombre estimé d'actes sexuels non protégés par un préservatif**
(A)							
Melo, 2008 (32)	93	106	6	90	0	0	8 329
Del Romero, 2010 (33)	648	863	5	417	0	0	10 286
Donnell, 2010 (35)	3 381	4 558	102	273	1	0	1 324
Reynolds, 2011 (34)	250	459	42	54	0	0	805
Apondi, 2011 (36)	62	--	--	184	1*	1*	4 266
Mjugira, 2016 (33)	1 573	2 644	55	168	3	0	2 551
Rodger, 2016 (37)	548	--	--	799	0	0	35 940
Cohen, 2016 (39-41)	1 763	1 889	38	6 620	8	0	84 679
<b>Total</b>	<b>8 338</b>	<b>10 519</b>	<b>248</b>	<b>8 605</b>	<b>13</b>	<b>1*</b>	<b>148 180</b>
(B)							
Rodger, 2016 (38)	340	--	--	439	0	0	22 273
Grulich, 2015 (42, 43)	152	--	--	150	0	0	5 905
<b>Total</b>	<b>492</b>	<b>--</b>	<b>--</b>	<b>589</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>28 178</b>

-- : Pas de couple où le partenaire séropositif était sous TARV

\* Ce cas de transmission est survenu dans les 12 mois suivant l'initiation du TARV, les données de l'étude ne permettent pas de déterminer si la transmission est survenue avant ou après que la charge virale du partenaire ne devienne indétectable, ni si la transmission est survenue dans les six premiers mois de TARV ou plus tard

\*\* Pour les couples hétérosexuels, les nombres estimés comprennent les actes sexuels où le préservatif n'a pas été utilisé ou le préservatif n'a pas fonctionné



## ***Risque de transmission du VIH par acte sexuel non protégé par un préservatif sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois et avec une charge virale contrôlée***

Les données des études peuvent être compilées pour estimer et quantifier le risque de transmission du VIH par acte sexuel non protégé lorsque le partenaire séropositif est sous traitement antirétroviral (45). Au sein des couples hétérosexuels, lorsque le partenaire séropositif était sous traitement depuis plus de six mois et avait une charge virale contrôlée, au plus un cas de transmission du VIH a été documenté au cours de 148 180 actes sexuels non protégés par le préservatif (Tableau 1). Ces données permettent d'estimer que **le risque de transmission du VIH au cours d'un acte sexuel non protégé par un préservatif avec un partenaire séropositif sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois est compris entre zéro et au maximum une transmission pour 38 500 actes sexuels non protégés** par un préservatif (Supervie V, Brebant R. Communication personnelle).

Au sein des couples d'hommes, lorsque le partenaire séropositif était sous traitement antirétroviral et avait une charge virale contrôlée, aucune transmission n'est survenue après 28 178 actes sexuels non protégés par le préservatif (Tableau 1). **Ces données permettent d'estimer que le risque de transmission du VIH au cours d'un acte sexuel non protégé par un préservatif avec un partenaire séropositif sous TARV depuis plus de six mois est compris entre zéro et au maximum une transmission pour 7 600 actes sexuels non protégés** par un préservatif (Supervie V, Brebant R. Communication personnelle).

### ***Communiquer sur l'efficacité du traitement antirétroviral comme outil de prévention du VIH hautement efficace***

Les données résumées ici montrent bien que lorsque le partenaire séropositif est sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois, a une charge virale indétectable et bénéficie d'un suivi clinique régulier et global (soutien à l'observance, détection et traitement des IST), le risque de transmission du VIH sous traitement est négligeable pour les couples hétérosexuels aussi bien que pour les couples d'hommes. Comme pour tout autre risque en santé, il n'est pas possible de conclure que ce risque est nul (46). **Cette information sur un risque devenu négligeable doit être largement diffusée, auprès des personnes vivant avec le VIH mais également du grand public.** Les cliniciens ont un rôle clé pour la diffusion de cette information auprès des patients et de leurs partenaires. La communication autour de ces données est en effet devenue essentielle pour contribuer de manière importante à la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH (qualité de vie sexuelle, observance au traitement, discussion autour du VIH, peur de transmettre le VIH) mais aussi pour faciliter la procréation et enfin pour réduire la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH.

### ***L'impact du traitement antirétroviral sur l'épidémie***

Plusieurs études utilisant des modèles mathématiques (47, 48) ont montré que l'utilisation à large échelle et précoce du traitement antirétroviral pourrait avoir un impact considérable sur la transmission du VIH dans la population, si les personnes infectées par le VIH ont accès au traitement dans l'année qui suit leur infection par le VIH. En France ([Cf. chapitre « Epidémiologie »](#)), le délai médian entre infection par le VIH et diagnostic du VIH est de 3,2 ans. Une fois le dépistage réalisé, le délai médian entre diagnostic et entrée dans le soin est inférieur à un mois et le délai médian entre entrée dans le soin et mise sous traitement antirétroviral est d'environ un mois. **C'est donc le délai entre infection et diagnostic du VIH qui retarde l'initiation du traitement antirétroviral et ne permet pas de réduire en France le nombre de nouvelles infections, notamment chez les HSH**, population clé où la transmission du VIH reste élevée. Le premier essai randomisé d'introduction de la stratégie « test répété et traitement immédiat » en Afrique du Sud, pays de forte endémicité, n'a pas permis de mesurer une baisse de l'incidence à l'échelle de la population (49). Ceci s'explique en partie par les difficultés à faire rentrer les personnes dépistées en soins et aussi à la forte mobilité des populations dans la région étudiée. Ces résultats ne remettent pas en question le principe de l'approche TasP.

## Prophylaxie pré-exposition

### Place de la PrEP dans la prévention diversifiée

La PrEP consiste en l'utilisation de médicaments antirétroviraux en prévention de l'acquisition du VIH chez les personnes non infectées. Plusieurs essais cliniques de PrEP par voie orale ont montré une efficacité comprise entre 44 % et 86 % dans la réduction de l'incidence du VIH dans des populations clé à forte incidence (Tableau 2) (50). Sur la base de ces données émanant d'essais randomisés, la PrEP a vocation à devenir dans la plupart des pays un pilier de l'arsenal préventif chez les populations clés en complémentarité des autres outils et stratégies existantes.

Ainsi, après le succès de l'essai ANRS IPERGAY mené en France (51), les autorités sanitaires ont rapidement décidé de rendre la PrEP disponible au travers d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de la combinaison ténofovir disoproxil fumarate(DF)/emtricitabine pour cette indication de janvier 2016 à février 2017. A partir de mars 2017, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de cette association en prévention du VIH au travers d'une prise quotidienne pour les HSH en a fait le cadre de référence de prescription de la PrEP en France avec un remboursement intégral du médicament.

Les premières données de suivi post-essai pendant 18 mois de la cohorte IPERGAY confirment l'excellente efficacité de la PrEP à la demande chez les HSH, estimée à 97 % (52). Les bases de données médico-administratives nationales du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ont permis récemment de décrire les conditions d'utilisation de la PrEP du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 juillet 2017, soit 5 352 personnes (97,5 % d'hommes) ayant initié cette combinaison antirétrovirale à des fins préventives (53). L'augmentation des nouvelles prescriptions est régulière mais modérée et les caractéristiques des personnes exposées et initiant une PrEP ont peu changé entre la période de RTU et les premiers mois de l'AMM. A ce stade, moins d'un HSH à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle sur six a donc initié une PrEP en France si l'on estime à 32 000 la population cible.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée chez l'homme sur l'usage de la combinaison ténofovir alafénamide/emtricitabine en PrEP mais des études sont en cours.

**Tableau 2** : Principaux essais de PrEP (50)

Population	Essais	Réduction de l'incidence du VIH	Antirétroviral Mode d'administration
HSH / Transgenre	- iPrEX - PROUD - IPERGAY	44 % 86 % 86 %	TDF/FTC oral tous les jours TDF/FTC oral tous les jours TDF/FTC oral à la demande
Hommes et femmes hétérosexuels	- Partners PrEP - TDF 2	63 - 75 % 62 %	TDF oral tous les jours TDF/FTC oral tous les jours
Femmes	- CAPRISA - FACTS - FEM-PREP - VOICE	39 % 0 % 6 % -49 % -15 %	TDF gel à la demande TDF gel à la demande TDF/FTC oral tous les jours TDF oral / gel tous les jours
Usagers de drogues injectables	- BTS	49 %	TDF oral tous les jours

HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; FTC : emtricitabine ; TDF : tenofovir disoproxil fumarat

## **Considérations médico-économiques**

Les résultats des études médico-économiques existantes montrent le caractère coût-efficace de la PrEP auprès de la population HSH et UDI à risque élevé d'infection par le VIH (Tableau 3). En France, les résultats de l'étude médico-économique associée à l'essai IPERGAY montrent que la PrEP chez les HSH à risque élevé d'infection présente un ratio coût-efficacité de 75 258 € par infection évitée (54). Pour la population UDI les études existantes mettent en avant des résultats plus contrastés, la PrEP étant coût-efficace dans seulement une des trois études disponibles. Les ratios coûts-efficacité obtenus dans les différentes études apparaissent sensibles à l'incidence/la prévalence du VIH dans la population cible, à l'efficacité de la PrEP et au coût de la PrEP. Dans ces études, une part importante du coût de prise en charge sous PrEP correspond au coût de la combinaison ténofovirDF/emtricitabine (73 % dans l'essai IPERGAY) (54).

La mise sur le marché du générique de ténofovirDF/emtricitabine depuis juillet 2017 permet une baisse importante du coût de prise en charge (de 346 € par mois à 176 € / Prix publics ville TTC en mars 2018) et modifie substantiellement les résultats des analyses coût-efficacité de la PrEP, en particulier en France : le rapport coût-efficacité de la PrEP est clairement renforcé chez les HSH à risque élevé d'infection puisque le ratio par infection évitée chute à 39 970 € (54) et le gain par rapport au coût de la prise en charge annuelle d'un cas d'infection à VIH est substantiel. Ainsi, la PrEP est susceptible de devenir rapidement coût-efficace chez les UDI et chez les HSH présentant un risque moins élevé d'infection.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prévention et dépistage (avril 2018)**

**Tableau 3. Etudes médico-économiques sur la PrEP**

Pays	Modalité	Efficacité	Coût annuel d'une prise en charge sous PrEP	Coût annuel de la PrEP	Résultats	Source
<b>HSH</b>						
France	A la demande	86 %	4 812 €	3 129 €	HSH à risque élevé d'infection <sup>1</sup> : 75 258 € / infection évitée	Durand-Zaleski, 2018
Canada	Quotidienne	44 %	-	10 012 CAD \$	25 à 100 % des HSH : 500 000 - 800 000 CAD \$ / QALY 25 à 100 % des 10 % des HSH les plus à risque d'infection <sup>2</sup> : 35 000 - 70 000 CAD \$ / QALY	McFadden, 2016
Pays-Bas	Quotidienne A la demande	80 %	Quotidienne : 7 400 € A la demande : 3 850 €	-	10 % des HSH les plus à risque d'infection <sup>3</sup> : PrEP quotidienne : 11 000 € / QALY PrEP à la demande : 2000 € / QALY	Nichols, 2016
Etats Unis	Quotidienne A la demande	58 %	Quotidienne : 8 700 \$ A la demande : 5 900 \$	-	50 % des HSH : 1 474 000 US \$ / QALY HSH à risque élevé d'infection 45 000 US \$ / QALY	Ross, 2016
Etats-Unis	Quotidienne	44 %	-	9 312 \$	10 % des HSH les plus à risque d'infection <sup>4</sup> : 27 863 à 37 181 US \$ / QALY	Drabo, 2016
Canada	A la demande	44 %	12 001 CAD \$	9 505 CAD \$	HSH à risque élevé d'infection <sup>5</sup> : 46 000 à 59 000 CAD \$ / QALY	Ouellet, 2015
Etats-Unis	Quotidienne	44 %	9 762 \$	-	50 % des HSH : 1 600 000 \$ / infection évitée 50 % des HSH à risque élevé d'infection <sup>6</sup> : 1 100 000 \$ / infection évitée	Kessler, 2014
Australie	Quotidienne	40 %	10 362 \$	9 597 \$	10 à 30 % des HSH : > 400 000 AUS \$ / QALY 15 à 30 % des HSH avec + de 10 partenaires : 110 000 AUS \$ / QALY 25 à 30 % des HSH en couple sérodifférent : 8 399 - 11 575 AUS \$ / QALY	Schneider, 2014
Etats-Unis	Quotidienne	44 %	10 331 \$	9 312 \$	Tous les HSH : 160 000 US \$ / QALY	Chen, 2014
Etats-Unis	Quotidienne	44 %	-	9 312 \$	Tous les HSH : 216 480 US \$ / QALY 20 % des HSH : 172 091 US \$ / QALY HSH avec + de 5 partenaires / an : 52 443 US \$ / QALY	Juusola, 2012
Etats-Unis	Quotidienne	44 - 73 %	-	8 030 \$	Tous les HSH : 353 739 - 570 273 US \$ / QALY	Koppenhaver, 2011
Etats-Unis	Quotidienne	50 %	9 024 \$	8 688 \$	HSH à risque élevé d'infection <sup>7</sup> : 298 000 \$ / QALY	Paltiel, 2009
Etats-Unis	Quotidienne	50 %	11 740 \$	10 683 \$	25 % des HSH à risque élevé d'infection <sup>8</sup> : 31 970 \$ / QALY	Desai, 2008
<b>UDI</b>						
Etats-Unis	Quotidienne	48,9 %	10 800 US \$	10 000 \$	25 % des UDI : 253 000 \$ / QALY	Bernard, 2016
Etats-Unis	Quotidienne	44 %	9 762 US \$	-	50 % des UDI : 9 000 000 \$ / infection évitée	Kessler, 2014
Ukraine	Quotidienne	49 %	950 US \$	450 US \$	25 à 50 % des UDI : 1379 -1410 \$ / QALY	Alistar, 2014

<sup>1</sup> Rapports non protégés avec au moins 2 partenaires dans les 6 derniers mois

<sup>2</sup> 36 partenaires dans les 12 derniers mois

<sup>3</sup> Plus de 5 nouveaux partenaires / an

<sup>4</sup> 12 % des HSH avec le plus de rapports non protégés

<sup>5</sup> En moyenne 8 partenaires dans les 2 derniers mois

<sup>6</sup> UDI, partenariats multiples et parallèles

<sup>7</sup> 1,6 % d'incidence annuelle

<sup>8</sup> Rapport non protégé avec un partenaire VIH+, relation sexuelle tarifiée, >5 partenaires, au - 1 partenaire IDU, diagnostic d'IST

## Indications de prescription et contre-indications

La PrEP est recommandée pour les individus très exposés. L'AMM de la combinaison ténofovirDF/emtricitabine en PrEP précise les facteurs permettant d'identifier les sujets à haut risque (Encadré 4).

**HSH et transgenres** : au-delà de ces facteurs, compte tenu de la prévalence et de l'incidence élevée dans les populations HSH et transgenres et du délai en général long entre la contamination et le diagnostic, le groupe d'experts considère que **toute personne HSH ou transgenre non infectée par le VIH est potentiellement éligible à la PrEP.**

### Couples sérodifférents :

- **Lorsque le partenaire séropositif prend un traitement antirétroviral et a une charge virale indétectable depuis plus de six mois, le traitement est le moyen de prévention de première intention.**
- **Dans les autres situations, la prescription de la PrEP peut être envisagée.**
- Le chapitre « [Désir d'enfant et grossesse](#) » précise l'utilisation de la PrEP dans le contexte du souhait d'une conception.

**Situations individuelles** : Le groupe d'experts recommande comme dans l'actualisation 2015 du rapport (3) que la PrEP puisse être proposée au cas par cas aux personnes suivantes : usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues, personnes en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés, personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH.

**Adolescents** : **Les adolescents à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle doivent avoir accès à la PrEP, notamment dans les CeGIDD.** Cette recommandation est en cohérence avec l'extension d'indication formulée le 14 décembre 2017 par l'Agence Européenne du Médicament (55).

### La PrEP est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue ;
- présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (Cf. Encadré 5) ;
- troubles rénaux caractérisés par une clairance à la créatinine <60 ml/min ou signes de tubulopathie ;
- allaitement ;
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prévention et dépistage (avril 2018)

**Encadré 4**

Facteurs permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH-1

Source : Brochure Prescripteur ATU / AMM\*

Les critères suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque :

• **Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous :**

- Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois ;
- Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (syphilis, gonococcie, infection à *Chlamydia*, primo-infection hépatite B ou hépatite C) ;
- Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois ;
- Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédronne) lors des rapports sexuels (Cf. autre section de ce même chapitre).

• **Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :**

- Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés ;
- Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée :
  - Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH
  - Sujet ayant des partenaires sexuels multiples
  - Sujet usager de drogues injectables
- Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement ;
- Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

\* Source : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-I-ANSM-rappelle-les-mesures-additionnelles-de-reduction-des-risques-Point-d-Information> (consulté le 1er janvier 2018)

**Encadré 5**

Symptômes évocateurs d'une infection récente

Source : Brochure Patient ATU / AMM\*

- Fatigue
- Fièvre
- Douleurs articulaires ou courbatures
- Maux de tête
- Vomissements ou diarrhées
- Eruption cutanée
- Sueurs nocturnes
- Ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aîne

\* Source : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-I-ANSM-rappelle-les-mesures-additionnelles-de-reduction-des-risques-Point-d-Information> (consulté le 1<sup>er</sup> janvier 2018)

## Modalités d'administration, de suivi et d'accompagnement des utilisateurs de la PrEP

### Prescription

#### Initiation et arrêt

Bien que des principes actifs et modalités d'administration différenciées aient été testés ou sont en cours d'expérimentation, la prise quotidienne en continu d'un comprimé de ténofovirDF/emtricitabine



## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Prévention et dépistage (avril 2018)

est la seule stratégie de PrEP recommandée dans le cadre de l'AMM. Cependant, la Haute Autorité de Santé autorise l'administration à la demande selon le schéma de l'étude IPERGAY (56), en phase avec les recommandations Européennes (57). L'activité préventive est *a priori* liée à la concentration de tenofovirDF/emtricitabine dans les cellules mononuclées sanguines périphériques, dans les muqueuses ou aux deux à la fois.

La recommandation actuelle au vu des données encore relativement parcellaires est d'attendre sept jours après la première prise pour un rapport à risque. L'activité optimale protectrice est en effet atteinte après sept jours de prise chez les HSH et personnes transgenres ayant des relations anales et après 21 jours chez les femmes, périodes correspondant aux délais d'atteinte de la concentration maximale dans les muqueuses exposées.

Chez les HSH, l'essai ANRS IPERGAY a montré l'efficacité d'une prise en discontinu (ou à la demande) de la PrEP dans la réduction du risque de contracter le VIH (51). Ce schéma comprenait deux comprimés de ténofovirDF/emtricitabine pris entre 24h et deux heures précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle (ou une prise continue et quotidienne si des relations avaient lieu avant la prise complémentaire suivant l'acte). Ce schéma en discontinu a montré son efficacité non seulement dans la phase masquée de l'étude (51) mais aussi dans la phase en ouvert avec un suivi de près de deux ans (52). Les données de la RTU chez près de 3 000 personnes essentiellement HSH indiquent que la PrEP à la demande est majoritaire (57 %), cette distribution étant susceptible d'évoluer avec le passage à l'AMM (53).

La présence d'une infection par le VHB ou VHC nécessite une concertation en RCP préalable à l'initiation de la PrEP. La PrEP à la demande reste contre-indiquée chez les personnes infectées par le VHB.

Aucun essai de schéma de PrEP en discontinu n'a été mené pour l'instant chez des femmes et les hommes hétérosexuels.

**Aussi en l'état actuel des connaissances, la PrEP en discontinu ne peut pas être recommandée à d'autres populations exposées que les HSH (adultes et adolescents).**

Chez les hommes et personnes transgenres, les modalités d'initiation sont donc diverses selon que le schéma d'administration est en continu (un comprimé par jour pendant sept jours) ou en discontinu (deux comprimés au minimum deux heures avant). Les délais d'atteinte de l'efficacité préventive sont également différents entre le schéma continu et le schéma à la demande et donc difficiles à respecter en pratique.

Enfin, en ce qui concerne l'arrêt du schéma en continu, en l'absence de nouvelles données probantes, le groupe d'experts s'aligne sur les recommandations américaines et européennes, à savoir un traitement de 28 jours après le dernier rapport sexuel comme pour un traitement post-exposition.

**Au final, le groupe d'experts recommande la poursuite des recherches visant l'amélioration des connaissances sur les schémas de prise.**

### Première consultation

Une personne demandant la PrEP ou orientée vers la PrEP doit pouvoir se présenter à la première consultation avec un bilan biologique complet. Ceci permet de diminuer la charge des services initiant la PrEP et ce faisant de réduire les délais d'accès et d'initiation de la PrEP. On peut ainsi plus facilement prendre en charge d'emblée le traitement des IST et compléter les vaccinations si besoin.

Le bilan biologique standard doit inclure les dépistages du VIH, du VHA, du VHB, du VHC et des autres IST ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale (Cf. Tableau 4).

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

**Tableau 4**

Examens biologiques à effectuer avant l'initiation de la PrEP et en cours de suivi

Source : *Check-list Prescripteur ATU / AMM\**

Examens biologiques	Avant l'initiation de la PrEP	En cours de suivi, 1 mois après l'initiation, puis tous les 3 mois minimum
Créatininémie	X	X†
Clairance créatinine estimée	X	X†
Sérologie VIH (Test 4 <sup>e</sup> génération antigène/anticorps)	X	X
Sérologie VHA	X	£
Sérologie VHB	X	£
Sérologie VHC	X	£
Dépistage des IST <sup>§</sup>	X	£
Recherche d'une grossesse	X	X

\* Source : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-I-ANSM-rappelle-les-mesures-additionnelles-de-reduction-des-risques-Point-d-Information> (consulté le 1er janvier 2018)

† Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite ; la fréquence de la surveillance de la fonction rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

£ Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

§ infection à gonocoque, chlamydia, syphilis, HPV à rechercher même en l'absence de symptômes (Cf. Encadré 3)

La première consultation doit être l'occasion d'un entretien de counselling visant à préciser les motivations pour l'entrée dans un dispositif de PrEP et rappeler les stratégies de réduction des risques ayant fait leur preuve. L'interrogatoire et l'examen recherchent d'éventuels signes cliniques de primo-infection ou d'infection déjà établie et récente (Encadré 5) et permettent de repérer la prise de médicaments contre-indiqués ou d'une contraception orale.

À l'issue de cette première consultation, le praticien établit l'ordonnance de tenofovirDF/emtricitabine pour quatre semaines et décide de la prise en charge d'IST et des vaccinations nécessaires en fonction du bilan biologique de dépistage.

### Deuxième consultation

Une deuxième consultation quatre semaines plus tard doit permettre de tirer des conclusions sur la tolérance de la PrEP, la compréhension du schéma médicamenteux utilisé et surtout vérifier par un second test VIH que le patient n'était pas en primo-infection au moment de la prescription initiale. A l'issue de la deuxième consultation, le praticien établira l'ordonnance de tenofovirDF/Emtricitabine pour les trois mois suivants.

Au regard des premières données disponibles de rares cas de séroconversions sous PrEP dont un cas possible d'acquisition d'un virus de type sauvage dans un contexte de bonne observance (58), **le groupe d'experts recommande de prescrire une PCR VIH au moindre doute de primo-infection, symptomatique ou pas.**

### Suivi

La prise de médicaments antirétroviraux par des personnes séronégatives nécessite un suivi régulier pour déceler de manière précoce une infection par le VIH qui nécessiterait alors une mise sous traitement adapté (*Cf. chapitre « Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte : Initiation d'un premier traitement antirétroviral »*). Quelques cas documentés ont en effet montré le risque de développement de mutations de résistances chez les personnes continuant une bithérapie après l'acquisition d'une infection par le VIH (59, 60). Ce suivi régulier doit aussi être l'occasion d'un accompagnement en santé sexuelle incluant des entretiens de counselling, une proposition de suivi psycho-social, un dépistage renforcé des hépatites virales et des autres IST, une surveillance clinique

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Prévention et dépistage (avril 2018)

et biologique trimestrielle (Cf. Tableau 4), avec une prise en charge rapide et adaptée et une possibilité de renouvellement par le médecin généraliste pour lequel il est recommandé de prévoir une lettre de liaison. Ceci nécessite un renforcement des réseaux en médecine ambulatoire. Si la surveillance est réalisée en médecine de ville, une consultation hospitalière annuelle reste recommandée pour adapter éventuellement la prise en charge.

Ainsi, parce que la PrEP est une approche préventive globale de la santé sexuelle, son déploiement doit être facilité et encouragé dans les services hospitaliers, les CeGIDD et en médecine de ville ; les actions de formation doivent être développées en conséquence.

Un suivi rapproché (idéalement tous les mois) doit être mis en place chez les adolescents en raison de problèmes d'observance plus fréquents que chez l'adulte (61). Ce suivi devra aussi prendre en compte la vulnérabilité spécifique des adolescents sur le plan psychologique. Lorsque l'adolescent souhaite un maintien de la confidentialité sur cette prise en charge vis-à-vis de ses parents, il doit être accompagné d'un adulte majeur référent de son choix. Dans cette situation, en dehors de la gratuité des soins, il faut s'assurer de la confidentialité administrative de la prise en charge.

### **Accompagnement communautaire**

L'accompagnement communautaire est actuellement proposé dans certains centres de prise en charge. Il consiste en la proposition d'un suivi de l'utilisateur de PrEP, complémentaire à celui effectué par le médecin prescripteur, par un intervenant issu des communautés de populations clés ou en proximité. Il peut s'agir d'entretiens individuels ou de temps d'échanges collectifs à l'initiation de la PrEP et tout au long du suivi. L'accompagnateur est formé à la prévention diversifiée et aux techniques d'accompagnement (counselling, entretiens motivationnels). Ce suivi vise à soutenir l'utilisateur dans son parcours de santé et en particulier renforcer l'observance au traitement ainsi qu'au dispositif de prise en charge indiqué dans le cadre de la PrEP.

L'essai IPERGAY (51) et l'ouverture de consultations conjointes entre acteurs médicaux et associatifs dans le cadre de la RTU de la combinaison tenofovirDF/Emtricitabine pour son indication en PrEP ont montré la faisabilité et l'intérêt d'un suivi médical couplé à un accompagnement communautaire. Des partenariats peuvent ainsi être établis avec des associations à base communautaire. L'Association AIDES a rédigé un guide pour l'accompagnement PrEP (62).

La recherche opérationnelle doit désormais viser à optimiser la délivrance à large échelle de la PrEP et à en mesurer son impact dans les populations clé comme va le faire en Ile-de-France l'étude ANRS Prévenir (<http://prevenir.anrs.fr>).

## Prévention des infections sexuellement transmissibles par la vaccination

### *Place de la vaccination dans la prévention des IST chez les personnes non infectées par le VIH*

Plusieurs vaccins ont montré leur efficacité dans la prévention des IST et sont recommandés en population générale ou dans des populations ciblées. Malheureusement, il existe en France une défiance croissante à l'égard de la vaccination, qui se traduit par une couverture insuffisante pour plusieurs vaccins, une situation susceptible de conséquences infectieuses graves. À la demande de la ministre chargée de la santé, un comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination a élaboré en 2016 des recommandations d'action pour remédier à ce problème de santé publique [63]. Le groupe d'experts appuie l'ensemble des mesures préconisées dans ce rapport, et plus particulièrement la nécessité de rétablir la confiance par des efforts de formation des professionnels de santé et de l'éducation ainsi que par l'information et la sensibilisation du public. Ce rapport souligne à juste titre que la prise en charge intégrale par la collectivité du coût des vaccins et une facilitation de leur mise à disposition seraient de nature à améliorer directement la couverture de la vaccination contre les papillomavirus (HPV). Ces décisions marqueraient l'engagement des pouvoirs publics dans cette politique [1]. L'émergence de périodes prolongées de ruptures de stock ou de tensions d'approvisionnement de vaccins essentiels est de plus un phénomène préoccupant, qui nuit à l'application des politiques de prévention en France.

Au cours des dernières années, plusieurs avis émanant du HCSP portent sur la prévention des IST par la vaccination :

- Vaccination HPV. Les données de couverture vaccinale indiquent que celle-ci est faible et en baisse chez les jeunes filles : en 2015, 13,7 % des jeunes filles de 16 ans avaient reçu trois doses de vaccin, cette proportion était de 27,1 % dix ans plus tôt. L'augmentation de la couverture vaccinale des jeunes filles reste pourtant la priorité pour la prévention des maladies liées à l'infection par les HPV, en complément du dépistage régulier des lésions du col de l'utérus par frottis cervico-utérin qui reste indispensable. A cet effet, l'accès au vaccin HPV devrait être systématiquement proposé et disponible dans les CeGIDD et dans les centres de vaccination aux jeunes femmes mais aussi aux HSH jusqu'à l'âge de 26 ans. Le bénéfice de cette vaccination sera d'autant plus important qu'elle sera réalisée avant ou rapidement après le début de l'activité sexuelle ou que le nombre de partenaires passés sera faible [64].
- Vaccination VHB. En population générale, la couverture vaccinale contre le VHB (trois doses) chez les enfants de deux ans est relativement élevée en France (87,5 % pour ceux nés en 2013), et augmente au cours du temps. Cette couverture reste encore insuffisante chez les enfants de six ans (51 % en 2012-2013) et chez ceux de 11 ans (45,9 % en 2014-2015). Les catégories suivantes sont concernées par les recommandations générales mais sont exposées à un risque accru de contamination par le VHB qu'il convient de rappeler : personnes des deux sexes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples, UDI, personnes ayant résidé ou amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie, personnes de l'entourage d'une personne infectée par le VHB (personnes vivant sous le même toit, partenaires sexuels), personnes détenues [65]. Les couvertures vaccinales de ces populations ne sont pas toujours connues, mais sont en général insuffisantes. En excluant les personnes ne sachant pas si elles avaient été vaccinées contre l'hépatite B, la couverture vaccinale déclarée était de 62 % en 2011-2013 chez les UDI parisiens [66] et de 71 % en 2009 chez les HSH fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens (cette couverture n'était pas différente dans l'enquête EPGL 2011). Les données issues de l'AfroBaromètre Santé 2016 réalisé auprès de la population afro-caribéenne d'Ile-de-France indiquent que, sur 1 283 adultes qui ont répondu au questionnaire, 48 % ont déclaré qu'ils/elles étaient vacciné(e)s contre l'hépatite B, 29 % qu'elles n'étaient pas vaccinées et 23 % ne savaient pas.
- Vaccination VHA. Les HSH exposés et non immunisés doivent bénéficier d'une vaccination préventive contre le VHA. La pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée. Cette recommandation est d'autant plus importante dans un contexte de recrudescence des cas d'hépatite A chez les HSH dans plusieurs pays européens ainsi qu'en France depuis la fin 2016. La vaccination de cette population cible est prioritaire et cette recommandation reste valide même en période de pénurie de ce vaccin [67].
- Vaccination contre les infections invasives à méningocoque C. Ce vaccin est recommandé chez l'enfant, avec rattrapage pour tous ceux qui n'auraient pas été vaccinés dans l'enfance, jusqu'à

l'âge de 24 ans révolus. La couverture vaccinale contre le méningocoque C en population générale augmente dans toutes les classes d'âge, notamment chez les enfants de deux ans, où elle atteignait 69,8 % en 2015. Chez les 15-19 ans, la couverture est plus faible (23,0 %). Entre 2012 et 2014, plusieurs cas groupés d'infections invasives à méningocoque C ont été documentés au sein de communautés d'HSH en Europe (y compris en France). Le HCSP a émis en 2014 une recommandation de vaccination par le vaccin méningococcique C conjugué pour les HSH et les autres personnes âgées de 25 ans et plus qui fréquentent les lieux de convivialité ou de rencontre gay ou qui souhaitent se rendre à un ou des rassemblements gays. L'enquête Prévagay, réalisée fin 2015 auprès d'HSH fréquentant les lieux de convivialité de cinq villes métropolitaines a montré que seuls 19,2 % d'entre eux ont déclaré avoir eu connaissance de cette recommandation. La proportion d'HSH vaccinés était faible (14,4 %), mais plus importante chez ceux déclarant connaître la recommandation (40,8 % versus 8,1 %). Les données épidémiologiques sur les infections invasives à méningocoque C survenues en 2016 ne suggèrent pas la persistance d'un risque plus élevé chez les HSH et la recommandation de vaccination ciblée dans cette population n'a pas été reconduite en 2017. A noter que des souches de méningocoque C étiquetées 'variant HSH' ont été observées dans le tractus uro-génital masculin chez des HSH en France, avec des manifestations cliniques proches des infections à gonocoque [68].

- Les recherches sur les vaccins contre les autres IST doivent être poursuivies et si possible intensifiées, en particulier contre les infections à gonocoque, chlamydia et la syphilis.

### **Chez les personnes vivant avec le VIH**

Les recommandations vaccinales pour les personnes vivant avec le VIH sont détaillées dans les chapitres « [Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH](#) » et « [Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs](#) ». Les principales différences par rapport aux recommandations de la population générale sont :

- Des précautions vis-à-vis des vaccins vivants atténués : BCG formellement contre-indiqué ; fièvre jaune, varicelle et rougeole-oreillons-rubéole possibles en fonction des CD4 (seuil 200/mm<sup>3</sup> à partir de l'âge de cinq ans)
- La recommandation systématique des vaccins 'grippe saisonnière' et 'pneumocoque' (selon le schéma proposé aux immunodéprimés : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois plus tard)
- Un schéma renforcé pour le vaccin contre l'hépatite B : trois injections doubles doses espacées d'un mois et 4<sup>e</sup> double dose six mois plus tard, avec contrôle du taux d'Ac anti-HBs après vaccination puis tous les ans (injection de rappel si <10 mUI/mL)
- La nécessité de deux doses pour le vaccin contre l'hépatite A chez les personnes vivant avec le VIH, une dose étant souvent insuffisante
- L'impossibilité de se contenter du schéma à deux doses pour l'HPV
- La nécessité de rappels tous les 10 ans chez les adultes à tout âge pour les vaccins anti-diphtérie, tétanos et poliomyélite.

## **Traitement post-exposition**

Le traitement post-exposition fait partie intégrante de la stratégie de prévention diversifiée promue par le groupe d'experts et reste **un outil important de prévention au niveau individuel**. Un chapitre complet lui est consacré dans ce rapport ([Cf. chapitre « Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang \(AES\) chez l'adulte et l'enfant »](#)).



## Usagers de drogues et réduction des risques

La politique de réduction des risques, mise en place en France entre la fin des années 80 et le milieu des années 90, a eu un impact positif sur la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) parmi les personnes qui s'injectent des drogues. En 2002, la phase de faisabilité de l'étude ANRS-Coquelicot, menée à Marseille, avait ainsi montré qu'aucun des 166 usagers de drogues enquêtés de moins de trente ans n'était séropositif pour le VIH (69). Une autre étude, réalisée dans le Nord-Est de la France, observait à cette époque elle aussi l'absence de contamination par le VIH au sein d'un groupe d'usagers injecteurs suivis régulièrement pendant une année (70). Alors que les usagers de drogues constituent une population dont on parle peu actuellement dans les campagnes de prévention sur le VIH, des indicateurs récents montrent que la situation des UDI vis-à-vis du VIH reste préoccupante et que la vigilance nécessite d'être maintenue.

Les données collectées dans le cadre du système français de surveillance du VIH, ainsi que celles de la dernière édition de l'étude ANRS-Coquelicot, menée en 2011-2013 montrent que parmi les usagers de drogues ayant injecté au moins une fois au cours de leur vie, la prévalence globale, toutes villes et départements confondus, est de 13 % pour le VIH, Marseille et la Seine-Saint-Denis présentant les prévalences les plus élevées, principalement en raison de la présence d'usagers plus âgés (71). En 2012, l'incidence de l'infection chez les usagers de drogues n'avait pas diminué par rapport à 2003. L'incidence des nouvelles infections chez les UDI atteignait 86 pour 100 000 personnes-années en 2012, un taux bien plus élevé que chez les hétérosexuels nés en France (5/100 000) ou à l'étranger (44/100 000) (72). La stabilité de la part des IDU dans l'ensemble des nouveaux diagnostics se poursuit en 2015, soit 2 % environ du total ou un nombre absolu de 90 infections. Autre donnée préoccupante issue du système de surveillance du VIH en France, les usagers de drogues sont souvent diagnostiqués à un stade avancé de l'infection (38 % des nouveaux diagnostics en 2015). L'enquête ANRS-Coquelicot apporte des éléments d'explications : dans la dernière édition de l'enquête, 26 % des usagers de drogues ont déclaré avoir partagé leur seringue au moins une fois au cours du mois précédent (ils n'étaient que 13 % en 2004) (73). En 2011-2013, 30 % des usagers de drogue faisaient part de leurs difficultés pour obtenir des seringues, même dans les grandes villes comme Paris. L'Ile-de-France fait partie des régions où les usagers sont particulièrement précaires, rencontrent le plus de difficultés pour se procurer des seringues et sont donc plus particulièrement exposés au risque de transmission du VIH. Les conditions favorisant l'exposition à de nombreuses maladies infectieuses, dont le VIH, sont donc à nouveau réunies (74). On notera enfin que près de la moitié des nouvelles infections et autant des nouveaux diagnostics parmi les IDU sont des personnes nées à l'étranger, faisant de cette population un groupe particulièrement vulnérable, comme détaillé dans le chapitre « [Epidémiologie](#) ». Dans ce contexte, le renforcement des politiques de réduction des risques, favorisant une amélioration de l'accès aux seringues et la mise en place des salles de consommation à moindre risque, combinés à des mesures permettant l'accès aux soins et au sevrage, ainsi que l'amélioration de la situation sociale pour les usagers de drogues, sont des mesures indispensables, afin d'agir efficacement sur la diminution de l'exposition au risque VIH chez les UDI.

### Utilisation de drogues en contexte sexuel

Le dispositif « Tendances récentes et nouvelles drogues » (TREND) de l'Observatoire français des Drogues et de la Toxicomanie (OFDT) confirme dans son rapport 2015-2016 (75) une extension et une diffusion de l'usage de produits psychoactifs dans un cadre sexuel (Chemsex) depuis la fin des années 2000 et plus particulièrement depuis 2010 chez les HSH, bien qu'il soit difficile d'en mesurer l'ampleur. Dans l'enquête PREVAGAY 2015 menée dans les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises (76), 36,4 % des HSH vivant avec le VIH et 18,2 % des HSH séronégatifs déclaraient avoir consommé au moins un produit psychoactif avant ou pendant les rapports sexuels au cours des 12 mois précédant l'enquête.

L'utilisation des Nouveaux Produits de Synthèse (NPS), impliquant un « craving » important (impulsion vécue sur un instant donné, véhiculant une envie de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive) est particulièrement développée, les NPS étant consommés seuls ou combinés avec d'autres drogues appartenant à la classe des stimulants (MDMA, cocaïne), des déprimeurs (GHB) ou des hallucinogènes. Leur accès a été rendu facile ces dernières années par des prix attractifs, un approvisionnement directement sur internet ou par des usagers-revendeurs rencontrés sur les applications virtuelles de drague.

Les professionnels de santé observent un nombre significatif de conséquences psychosociales et somatiques caractérisées par une dépendance rapide aux produits et à leur usage dans un cadre



sexuel, des complications physiques pouvant aller jusqu'à l'overdose et au décès ou des atteintes veineuses et cardiovasculaires. La prévalence du VIH et de certaines IST est élevée chez ces utilisateurs ainsi qu'une incidence accrue du VHC. Parmi les pratiques du Chemsex, le « slam », terme utilisé par les usagers pour décrire l'injection répétée de stimulants, fait l'objet de témoignages ou de cas rapportés par les praticiens de conséquences sanitaires aggravées (77). Cette pratique est rapportée par 0,9 % des HSH séronégatifs et par 5,2 % des séropositifs dans l'enquête PREVAGAY 2015 (78).

La stratégie nationale de santé sexuelle (9) fixe l'objectif, dans sa mesure 58, de « travailler à réduire les risques et les dommages liés aux pratiques qui consistent à consommer des produits psychoactifs dans le cadre sexuel (Chemsex) en ce qu'elles participent au maintien de la dynamique de l'épidémie de VIH et à l'augmentation des infections par le VHC dans la population HSH ».

**Nous recommandons la mise en place rapide d'un groupe de travail pluridisciplinaire associant les professionnels de santé, les pouvoirs publics et les associations de réduction des risques afin de renforcer leur coordination sur le Chemsex et promouvoir l'émergence d'une réponse adaptée aux besoins de santé des personnes le pratiquant.**

## Conclusion

Aucune des approches préventives présentées dans ce chapitre n'est susceptible à elle seule de faire régresser l'épidémie de manière durable et significative pour réduire l'incidence des nouvelles infections d'ici 2020. Mais leur combinaison est très synergique, et probablement suffisante si leur utilisation se fait à des niveaux élevés et en l'adaptant aux différents contextes géographiques, populationnels et épidémiologiques. Leur déploiement ne pourra probablement pas se faire en France avec la rapidité exigée sans moyens supplémentaires. Chaque méthode doit trouver sa place dans les choix individuels.

Le déploiement d'une telle politique volontariste à San Francisco associant à un accroissement du dépistage et au traitement universel la fourniture d'une offre de PrEP et la lutte contre la stigmatisation a permis d'atteindre des résultats significatifs en termes de réduction des nouveaux diagnostics du VIH (79). Des données plus parcellaires collectées à Londres indiquent un déclin des nouveaux diagnostics VIH au cours des deux dernières années parmi les HSH alors même que la PrEP n'a pas encore été introduite en tant que mesure de santé publique (80).

L'initiative Paris sans Sida (<https://www.paris.fr/parissanssida>) et le programme de recherche ANRS PREVENIR qui lui est associé seront des contextes privilégiés pour mesurer les changements escomptés en France. L'utilisation régulière et rapide des données de surveillance épidémiologique (nouveaux diagnostics, activités de dépistage, utilisation des différentes modalités de prévention telles que décrites et recommandées dans ce chapitre) ainsi qu'une surveillance renforcée des comportements notamment dans les populations clés seront les paramètres essentiels à prendre en compte parmi les multiples indicateurs de suivi de la stratégie nationale de santé sexuelle (9).

## Points forts

- La dynamique de l'épidémie a changé en France et ses enjeux également :
  - Les populations clés sont définies comme les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les femmes et hommes hétérosexuels nés en Afrique sub-Saharienne et dans les territoires français d'Amérique (TFA) et les usagers de drogues injectables (UDI).
  - L'épidémie touche les territoires de manière inégale. Les régions métropolitaines d'Ile-de-France, Provence Alpes Côte d'Azur (PACA), Auvergne Rhône Alpes et les TFA sont clairement plus affectées que les autres régions.
- La prévention est définie ici comme l'ensemble des mesures pour lesquelles le bon niveau de preuve scientifique justifie de les appliquer pour aboutir à un effet maximum de réduction de la transmission du VIH à l'échelle des populations. Cette prévention est qualifiée de prévention diversifiée car elle associe des mesures structurelles à des interventions biomédicales et comportementales, sachant qu'aucune d'entre elles prise isolément ne peut aboutir à l'effet escompté et donc ne constitue la panacée. La prévention du VIH, des hépatites virales et des IST repose sur un socle d'outils, de stratégies et de ressources diversifiées dont les piliers sont les dépistages, l'utilisation des préservatifs et la prévention biomédicale (vaccinations, TPE, PrEP, TasP). La combinaison de ces interventions ainsi que l'augmentation de leur couverture au sein des populations clés sont essentielles pour infléchir la dynamique des contaminations.
- La pierre angulaire de toute politique de prévention reste le dépistage et la connaissance du statut vis à vis du VIH.
- Trois types de tests sont actuellement disponibles pour le dépistage VIH : les tests sérologiques Elisa et de confirmation qui sont réalisés en laboratoire, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui peuvent être réalisés par une tierce personne qui n'est pas forcément un professionnel de santé et les autotests de dépistage. Leur performance est jugée globalement équivalente pour une activité de dépistage, sauf en cas d'exposition récente (<3 mois) où les tests sérologiques s'avèrent plus sensibles. L'intensification et l'augmentation de la couverture du dépistage du VIH, associée aux dépistages des hépatites virales et des IST, sont des éléments clés de l'amélioration de la cascade de la prise en charge du VIH/sida en France.
- Des recommandations verticales ont été développées par agent pathogène sur une quinzaine d'années pour le dépistage des principales IST : infection à Chlamydia trachomatis, syphilis, infection à gonocoque.
- Les TROD syphilis ne sont pas encore validés, ne permettant pas encore d'enrichir l'offre de TROD combinés.
- Une approche complémentaire au dépistage des IST bactériennes pourrait être la prophylaxie antibactérienne mais les données probantes disponibles ne permettent pas pour l'instant de formuler des recommandations de santé publique.
- Le préservatif masculin a eu un rôle majeur dans la lutte contre l'épidémie de VIH ; il reste aujourd'hui un outil indispensable dans le contexte de la

prévention diversifiée en particulier parce qu'il est le seul à protéger des autres IST. Il est donc nécessaire d'en poursuivre la promotion, d'en faciliter l'offre et d'en permettre l'apprentissage dès l'entrée dans la sexualité.

- L'efficacité réelle du préservatif est estimée à 80 % dans les rapports hétérosexuels et à 64 % dans les rapports homosexuels masculins. Les incidents de préservatifs ne sont pas rares d'après les données disponibles.
- La circoncision masculine médicalisée est une mesure préventive d'efficacité démontrée mais qui n'a pas sa place dans les stratégies de santé publique de pays comme la France.
- L'atteinte et le maintien d'une charge virale indétectable par le traitement antirétroviral sont essentiels pour réduire les risques de morbidité et de mortalité liés au VIH/SIDA des personnes infectées par le VIH, mais permettent également de prévenir la transmission du virus à autrui. On parle alors de la prévention par le traitement, de l'anglais « Treatment as Prevention » ou TasP.
- On peut identifier trois périodes de niveaux décroissants de transmission du VIH au partenaire lorsque le partenaire séropositif initie un traitement antirétroviral : (i) les six mois suivant l'initiation du traitement et avant que la charge virale plasmatique ne soit devenue indétectable ; (ii) au-delà de six mois après l'initiation du traitement et tant que la charge virale plasmatique n'est pas devenue indétectable ; (iii) après l'échec du traitement. Le risque de transmission du VIH au cours d'un acte sexuel non protégé par un préservatif avec un partenaire séropositif sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois et avec une charge virale contrôlée est compris entre zéro et au maximum une transmission pour 38 500 actes sexuels non protégés par un préservatif (couples hétérosexuels) et entre zéro et au maximum une transmission pour 7 600 actes sexuels non protégés par un préservatif (couples d'hommes).
- C'est le délai entre infection et diagnostic du VIH qui retarde l'initiation du traitement antirétroviral et ne permet pas de réduire en France le nombre de nouvelles infections, notamment chez les HSH, population clé où la transmission du VIH reste élevée.
- La prophylaxie pré-exposition (PrEP) consiste en l'utilisation de médicaments antirétroviraux en prévention de l'acquisition du VIH chez les personnes non infectées. Plusieurs essais cliniques ont montré une efficacité comprise entre 44 % et 86 % dans la réduction de l'incidence du VIH dans des populations clé à forte incidence. Sur la base de ces données émanant d'essais randomisés, la PrEP a vocation à devenir un pilier de l'arsenal préventif chez les populations clés en complémentarité des autres outils et stratégies existantes.
- La PrEP en discontinu ne peut pas être recommandée à d'autres populations exposées que les HSH en l'état actuel des connaissances.
- Les résultats des études médico-économiques existantes montrent le caractère coût-efficace de la PrEP auprès de la population HSH et UDI à risque élevé d'infection par le VIH. La mise sur le marché du générique de ténofovirDF/emtricitabine depuis juillet 2017 permet une baisse importante du coût de prise en charge et améliore le rapport coût-efficacité de la PrEP en France.

- Il existe en France une défiance croissante à l'égard de la vaccination, qui se traduit par une couverture insuffisante pour plusieurs vaccins, une situation susceptible de conséquences infectieuses graves.
- L'émergence de périodes prolongées de ruptures de stock ou de tensions d'approvisionnement de vaccins comme le vaccin contre l'hépatite A est de plus un phénomène préoccupant, qui nuit à l'application des politiques de prévention en France.
- Alors que les usagers de drogues constituent une population dont on parle peu actuellement dans les campagnes de prévention sur le VIH, des indicateurs récents montrent que la situation des UDI vis-à-vis du VIH reste préoccupante et que la vigilance nécessite d'être maintenue.
- Une extension et une diffusion de l'usage de produits psychoactifs dans un cadre sexuel (Chemsex) est observée plus particulièrement depuis 2010 chez les HSH, bien qu'il soit difficile d'en mesurer l'ampleur. Les professionnels de santé observent un nombre significatif de conséquences psychosociales et somatiques y compris pour la transmission du VIH et du VHC.

## **Le groupe d'experts recommande**

### Une approche globale de santé sexuelle

*La combinaison des approches préventives présentées dans ce chapitre dans une approche globale de santé sexuelle est très synergique, et probablement suffisante pour faire régresser l'épidémie de manière durable et significative d'ici 2020.*

*Leur utilisation doit se faire à des niveaux élevés et de manière adaptée aux différents contextes géographiques, populationnels et épidémiologiques.*

*Leur déploiement ne pourra probablement pas se faire en France avec la rapidité exigée sans moyens supplémentaires.*

### En matière de dépistage

*Le rapport 2017 de la HAS sur la réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH est un cadre de référence qui est ici complété et précisé :*

*La fréquence de dépistage VIH des populations clés doit être augmentée et ceci de manière durable :*

- *dépistage au minimum une fois par an chez les HSH, rapproché tous les trois mois chez ceux à haut risque d'exposition et dans les régions les plus affectées ;*
- *dépistage tous les ans pour les UDI et pour les personnes originaires des pays de forte prévalence (ciblage sur des critères comportementaux).*

*En pratique, toute opportunité de dépistage devra être encouragée auprès de ces groupes quelle que soit la technique de dépistage utilisée et si possible en associant VIH, VHB et VHC. Les stratégies doivent être adaptées localement selon les régions et les populations.*

*La proposition de dépistage VIH en population générale au moins une fois dans la vie entre 15 et 70 ans doit être maintenue.*

*Les trois modalités de dépistage (par un professionnel de santé, une association ou à l'initiative de l'individu lui-même) sont complémentaires et doivent toutes être encouragées. Le dépistage fait alors toujours partie d'une offre préventive diversifiée.*

*Pour les infections par les virus des hépatites B et C, les trois recommandations principales sont :*

*La poursuite d'une stratégie de dépistage ciblé chez les personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de contamination (sauf pour l'hépatite B en cas de connaissance d'un statut sérologique anti-HBs positif synonyme de protection) : HSH, UDI, milieu carcéral, personnes migrantes et étrangères nées dans des pays de forte endémie ;*

*L'élargissement des stratégies de dépistage en population générale au moins une fois dans la vie à tous les adultes des deux sexes qui n'ont jamais été dépistés ;*

*L'association dans tous les cas de la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH (sauf pour l'hépatite B en cas de connaissance d'un statut sérologique anti-HBs positif synonyme de protection).*

*En matière d'IST, Il est nécessaire d'actualiser dès que possible les recommandations de dépistage les plus anciennes et d'autre part de présenter des recommandations par population (jeunes, migrants, HSH en particulier) précisant les infections à rechercher, les techniques à privilégier et la fréquence de dépistage. Le groupe d'experts a repris à son compte les principales recommandations formulées en 2016 par la Société Française de Dermatologie en proposant pour la première fois une approche par population (Cf. Encadré 3).*

*Les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) doivent établir des priorités pour produire la meilleure offre de services possible par rapport aux nouveaux objectifs du dépistage figurant dans les textes de référence.*

*La complémentarité des acteurs médicaux (ville, CeGIDD et hôpital) et associatifs doit être encouragée et facilitée ainsi que l'usage des autotests et des outils de dépistage et de diagnostic de dernière génération permettant de réduire les délais entre les infections, leur diagnostic et leur traitement (TROD 4e génération, PCR),*

*Le développement d'un programme de recherche sur la prophylaxie antibactérienne des IST est nécessaire avant la formulation de recommandations de santé publique. Ce programme devrait également s'intéresser aux outils de diagnostic rapide des IST.*

### Préservatif

*Le niveau élevé de protection, sa facilité d'utilisation, son faible coût, sa bonne acceptabilité font du préservatif un moyen de prévention incontournable pour toutes les populations. Le préservatif reste le seul moyen de prévention du VIH et des autres IST (chlamydioses, gonococcies, syphilis, infections à papillomavirus) qui soit disponible pour tous, hommes et femmes, dans les relations entre hommes comme dans les relations hétérosexuelles.*

*L'information des usagers à une bonne utilisation doit être poursuivie avec une attention particulière sur la pose et la lubrification. Dans la stratégie de promotion du préservatif, une attention accrue doit être portée aux demandes des utilisateurs pour une meilleure qualité et pour un meilleur confort sexuel.*

*A un moment où l'information sur le VIH est moins présente dans l'espace public et les méthodes de prévention du VIH se diversifient, il est nécessaire d'assurer, auprès du jeune public, la connaissance du préservatif, de ses qualités préventives, ainsi que leur capacité à l'utiliser.*

*La promotion et la distribution de préservatifs adaptés au travail du sexe restent indispensables via notamment l'activité associative.*

### Traitement antirétroviral

*Lorsque le partenaire séropositif est sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois, a une charge virale indétectable et bénéficie d'un suivi clinique régulier et global (soutien à l'observance, détection et traitement des IST), le risque de transmission du VIH sous traitement est négligeable entre*



*partenaires hétérosexuels ou homosexuels masculins. Comme pour tout autre risque en santé, il n'est pas possible de conclure que ce risque est nul. Cette information sur un risque devenu négligeable doit être largement diffusée, auprès des personnes vivant avec le VIH mais également du grand public. Les cliniciens ont un rôle clé pour la diffusion de cette information auprès des patients et de leurs partenaires.*

### Prophylaxie préexposition (PrEP)

*Toute personne HSH ou transgenre non infectée par le VIH est potentiellement éligible à la PrEP. Les usagers des populations clé doivent bénéficier d'une information actualisée et intensifiée.*

*Dans les couples sérodifférents, au sein duquel le partenaire séropositif prenant un traitement antirétroviral a une charge virale indétectable depuis plus de six mois, le traitement est le moyen de prévention de première intention. Dans toutes les autres situations, la prescription de la PrEP peut être envisagée.*

*Les adolescents à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle doivent avoir accès à la PrEP, notamment dans les CeGIDD.*

*La PrEP est contre-indiquée dans les situations suivantes :*

- séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue ;*
- présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH ;*
- troubles rénaux caractérisés par une clairance à la créatinine <60 ml/min ;*
- allaitement ;*
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.*

*La PrEP en discontinu ne peut pas être recommandée à d'autres populations exposées que les HSH en l'état actuel des connaissances. La PrEP en discontinu reste contre-indiquée chez les personnes infectées par le VHB.*

*Une personne demandant la PrEP ou orientée vers la PrEP doit pouvoir se présenter à la première consultation avec un bilan biologique complet. Le bilan biologique standard doit inclure les dépistages du VIH, du VHA, du VHB, du VHC et des autres IST ainsi qu'un contrôle de la fonction rénale. Une PCR VIH doit être prescrite au moindre doute de primo-infection, symptomatique ou pas.*

*La mise en œuvre de la PrEP doit être accompagnée d'un suivi médical (dépistages, suivi biologique) régulier et dans la mesure du possible associatif pour soutenir l'observance au dispositif et l'information de l'usager.*

*Parce que la PrEP doit s'inscrire dans une approche préventive globale de la santé sexuelle, son déploiement doit être facilité et encouragé dans les services hospitaliers, les CeGIDD et en médecine de ville ; les actions de formation doivent être développées en conséquence.*

*La recherche opérationnelle doit désormais viser à optimiser la délivrance à large échelle de la PrEP et à en mesurer son impact dans les populations clé comme va le faire en Ile-de-France l'étude ANRS Prévenir (<http://prevenir.anrs.fr/>).*

*Les recherches visant l'amélioration des connaissances sur les schémas de prise doivent être poursuivies, notamment chez les femmes.*

### Prévention des infections sexuellement transmissibles par la vaccination

*La confiance envers la vaccination doit être rétablie par des efforts de formation des professionnels de santé et de l'éducation ainsi que par l'information et la sensibilisation du public.*

*La prise en charge intégrale par la collectivité du coût des vaccins et une facilitation de leur mise à disposition seraient de nature à améliorer directement la couverture vaccinale pour des vaccins tels que celui contre les papillomavirus (HPV).*

*Plusieurs IST d'importance en santé publique peuvent être prévenues par la vaccination chez les personnes non infectées par le VIH et les recommandations spécifiques du Haut Conseil de la Santé Publique doivent être suivies : HPV, VHA, VHB, infections invasives à méningocoque C.*

*Les recherches sur les vaccins contre les autres IST doivent être poursuivies et si possible intensifiées, en particulier contre les infections à gonocoque, chlamydia et la syphilis.*

### Usagers de drogues et réduction des risques

*Le renforcement des politiques de réduction des risques, favorisant une amélioration de l'accès aux seringues et la mise en place des salles de consommation à moindre risque, combinés à des mesures permettant l'accès aux soins et au sevrage, ainsi que l'amélioration de la situation sociale pour les usagers de drogues sont des mesures indispensables, afin d'agir efficacement sur la diminution de l'exposition au risque VIH chez les UDI.*

### Usage de drogues en contexte sexuel (Chemsex)

*Un groupe de travail pluridisciplinaire doit être rapidement mis en place associant les professionnels de santé, les pouvoirs publics et les associations de réduction des risques afin de renforcer leur coordination sur le Chemsex et promouvoir l'émergence d'une réponse adaptée aux besoins de santé des personnes le pratiquant.*

### Recherche en prévention

*La recherche en prévention doit être poursuivie et encouragée, en particulier pour :*

- *élargir l'offre de dépistages combinés et en particulier de TROD et par auto-prélèvement ;*
- *raccourcir les délais entre l'infection et le traitement du VIH, des hépatites et des IST ;*
- *améliorer le niveau de connaissance sur les stratégies de prévention biomédicales ;*
- *développer de nouvelles approches ou simplifier celles existantes (ex : notification aux partenaires, prophylaxie post-exposition de certaines IST bactériennes, simplification des schémas de prise de la PrEP, réduction des risques liés au Chemsex).*

## Références

1. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013. Chapitre 2 : Dépistage, pp. 41-55.
2. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013. Chapitre 3 : Prévention, pp. 57-76.
3. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Actualisation 2015. Prophylaxie pré-exposition. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2015, 18 p.
4. Jones A, Cremin I, Abdullah F, Idoka J, Cherutich P, Kilonzo N, et al. Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. *Lancet* 2014; 384: 272-9.
5. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du Plan national de lutte contre le VIH-sida et les IST 2010-2014. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=547> (consulté le 31 décembre 2017)
6. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis sur la santé sexuelle et reproductive. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=551> (consulté le 31 décembre 2017)
7. République française. Arrêté du 1<sup>er</sup> juillet 2015 relatif aux centres gratuits d'information, de dépistage, de diagnostic (CeGIDD) des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030824409&dateTexte=20150702> (consulté le 31 décembre 2017)
8. Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi de recommandations sur la prévention et la prise en charge des IST chez les adolescents et les jeunes adultes. <http://cns.sante.fr/rapports-et-avis/prise-en-charge-globale/avis-jeunes-2017/> (consulté le 31 décembre 2017)
9. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Stratégie nationale de santé sexuelle. Agenda 2017-2030. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_sante\\_sexuelle.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_sante_sexuelle.pdf) (consulté le 3 juillet 2017)
10. Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france) (consulté le 31 décembre 2017)
11. JORF n°0102 du 30 avril 2017. Texte n°32. Décret n°2017-682 du 28 avril 2017 relatif à la coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/28/AFSH1709608D/jo/texte> (consulté le 31 décembre 2017)
12. Lydie N, de Barbeyrac B, Bluzat L, Le Roy C, Kersaudy-Rahib D. Chlamyweb Study. I: Rationale, design and acceptability of an internet-based chlamydia testing intervention. *Sex Transm Infect Dis* 2017 ; 93(3) : 179-87.
13. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, et al. ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open*. 2012; 2(2):e000693.
14. Lorente N, Preau M, Vernay-Vaisse C, Mora M, Blanche J, Otis J, et al. Expanding access to non-medicalized community-based rapid testing to men who have sex with men: an urgent HIV prevention intervention (the ANRS-DRAG study). *PLoS One*. 2013 Apr 16; 8(4):e61225. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(6).
15. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux. Sous l'égide du CNS et de l'ANRS et avec le concours de l'AFEF. 88 p. <http://cns.sante.fr/actualites/prise-charge-vhc-recommandations-2016/> (consulté le 31 décembre 2017)
16. Société Française de Dermatologie. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles. [www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines\\_%202016\(1\).pdf](http://www.sfdermato.org/media/image/upload-editor/files/Guidelines_%202016(1).pdf) (consulté le 31 décembre 2017)
17. HAS. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à Chlamydia trachomatis en France – 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_464119/fr/evaluation-du-depistage-](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464119/fr/evaluation-du-depistage-)

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prévention et dépistage (avril 2018)**

- [des-infections-uro-genitales-basses-a-chlamydia-trachomatis-en-france-2003](#) (consulté le 31 décembre 2017)
18. HAS. Evaluation a priori du dépistage de la syphilis en France. Recommandations en santé publique. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_548127/fr/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_548127/fr/evaluation-a-priori-du-depistage-de-la-syphilis-en-france) (consulté le 31 décembre 2017)
  19. HAS. Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* : état des lieux et propositions. Rapport d'orientation. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1031777/fr/depistage-et-prise-en-charge-de-l-infection-a-neisseria-gonorrhoeae-etat-des-lieux-et-propositions](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1031777/fr/depistage-et-prise-en-charge-de-l-infection-a-neisseria-gonorrhoeae-etat-des-lieux-et-propositions) (consulté le 31 décembre 2017)
  20. PHS USA. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm> (consulté le 31 décembre 2017)
  21. British Association for Sexual Health and HIV. Recommendations for testing for sexually transmitting infections in men who have sex in men. <https://www.bashhguidelines.org/media/1083/bashh-recommendations-for-testing-for-stis-in-msm-final.pdf> (consulté le 31 décembre 2017)
  22. Australian Sexual Health Alliance. Australian STI & HIV testing guidelines 2014 for asymptomatic men who have sex with men. <http://www.sti.guidelines.org.au/resources/filter/item/australian-sti-hiv-testing-guidelines-for-men-who-have-sex-with-men> (consulté le 31 décembre 2017)
  23. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 2017 December 8 [Epub ahead of print]
  24. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003255.
  25. Stromdahl S, Hickson F, Pharris A, Sabido M, Baral S, Thorson A. A systematic review of evidence to inform HIV prevention interventions among men who have sex with men in Europe. *Euro Surveill.* 2015; 20(15). pii: 21096.
  26. CDC. 2015 Sexually transmitted infections treatment guidelines. Clinical prevention guidance. Prevention methods. Male condoms. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/clinical.htm>. (consulté le 31 décembre 2017)
  27. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2422-7.
  28. Phillips AN, Cambiano V, Nakagawa F, Brown AE, Lampe F, Rodger A, Miners A, Elford J, Hart G, Johnson AM, Lundgren J, Delpech VC. Increased HIV incidence in men who have sex with men despite high levels of ART-induced viral suppression: analysis of an extensively documented epidemic. *PLoS One.* 2013; 8(2):e55312.
  29. Beltzer N, Saboni L, Sauvage C, Lydié N, Semaille C, Warszawski J; group KABP France. An 18-year follow-up of HIV knowledge, risk perception, and practices in young adults. *AIDS.* 2013; 27 (6):1011-9.
  30. ORS Ile de France. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. Evolutions 1992-1994-1998-2001-2004 ORS Ile de France ; 2005.
  31. Halfen S., Lydié N. (dir.). Les habitants des Antilles et de la Guyane face au VIH/sida et à d'autres risques sexuels. Paris : La Documentation française, 2014 : 333 p.
  32. Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R, et al. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis* 2008, 35:912-5.
  33. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010, 340:c2205.
  34. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS* 2011, 25:473-7.
  35. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010, 375:2092-8.
  36. Apondi R, Bunnell R, Ekwaru JP, et al. Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3-year follow-up. *AIDS* 2011, 25:1317-27.
  37. Mujugira A, Celum C, Coombs R et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016, 72:579-84.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

38. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016, 316:171-81.
39. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011, 365:493-505.
40. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016, 375:830-9.
41. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et. Al. Treatment as Prevention: Characterization of Partner Infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017, 74:112-6.
42. Bavinton BR, Jin F, Prestage G, et al. The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods. *BMC Public Health* 2014, 14:917.
43. Grulich AE, Bavinton BR, Jin F, et al. HIV Transmission in Male Serodiscordant Couples in Australia, Thailand and Brazil CROI, February 23-26, 2015, Seattle, Washington, abstract 1019LB.
44. Stürmer M, Doerr HW, Berger A et al., Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008, 13:729-32.
45. Supervie V, Viard JP, Costagliola D, Breban R. Heterosexual risk of HIV transmission per sexual act under combined antiretroviral therapy: systematic review and bayesian modeling. *Clin Infect Dis* 2014, 59:115-22.
46. Supervie V, Viard JP, Costagliola D, Breban R. Risk of HIV transmission under combined antiretroviral therapy: toward risk zero? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015, 68:e41-2.
47. Granich RM, Gilks CF, Dye C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009,373:48-57.
48. Phillips AN, Cambiano V, Miners A, Potential impact on HIV incidence of higher HIV testing rates and earlier antiretroviral therapy initiation in MSM. *AIDS*. 2015 Sep 10;29(14):1855-62.
49. Iwuji C, Orne-Gliemann J, Larmarange, J, Balestre E, Thiebaut R, Tanser F, et al. Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label community cluster randomised trial. *Lancet HIV* 2017 Nov 30 [Epub ahead of print]
50. Delaugere C, Gatey C, Chaix ML, Molina JM. La prevention pré-exposition au VIH-1 par les antirétroviraux, la PrEP. *Virologie* 2016, 20(3):147-57.
51. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373(23):2237-46.
52. Molina JM, Charreau Y, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2017, 4(9):e402-e410.
53. ANSM. Utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques entre janvier 2016 et juillet 2017 – Point d’information. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Utilisation-de-la-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-entre-janvier-2016-et-juillet-2017-Point-d-information> (consulté le 1er janvier 2018)
54. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pilaoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis. *AIDS* 2018, 32(1):95-102.
55. European Medicines Agency. Human medicines. Truvada. Key facts. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/s-mops/Positive/human\\_smop\\_001233.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/s-mops/Positive/human_smop_001233.jsp&mid=WC0b01ac058001d127) (consulté le 1er janvier 2018)
56. HAS. Evaluation et recommandation. Médicaments. Synthèse d’avis et fiches bon usage. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada) (consulté le 1er janvier 2018)
57. EACS. European Clinical AIDS Society guidelines. Version 9.0, October 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (consulté le 1er janvier 2018)
58. Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, Woittiez LR, Cornelissen M, Jurriaans S, et al. Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

- intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report. *Lancet HIV* 2017, 4(11):e522-e528. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919303>
59. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV Seroconverters in a TDF/FTC PrEP Study: HPTN 067/ADAPT. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(3):271-279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328548>
  60. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, Grant R, Gandhi M, Horng H, Mohri H. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017, 76(4):e104-e106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076941>
  61. Hosek SG, Landovitz RJ, Kapogiannis G, Siberry GK, Rudy B, Rutledge B, et al. Safety and feasibility of antiretroviral preexposure prophylaxis for adolescent men who have sex with men aged 15 to 17 years in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017, 171(11):1063-1071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28873128>
  62. Association AIDES. La PreP mode d'emploi. Petit guide pour les (futurs-es) utilisateurs-rices de PreP. <https://www.aides.org/la-prep-vih-sida> (consulté le 3 mars 2018)
  63. Comité d'Orientation de la Concertation Citoyenne sur la Vaccination. Rapport sur la Vaccination, 2016. <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf> (consulté le 2 janvier 2018)
  64. Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes, 2016. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553> (consulté le 2 janvier 2018)
  65. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le calendrier des vaccinations 2017. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (consulté le 2 janvier 2018)
  66. Sauvage C, Pascal X, Weill-Barillet L, Molinier M, Pillonel J, Léon L, et al. Prévalence de l'antigène HBs dans deux populations exposées : les usagers de drogues (ANRS-Coquelicot 2011-2013) et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (Prevagay 2009) à Paris, France. *Bull Epidemiol Hebd* 2015;(19-20):353-9
  67. Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Vaccin hépatite A : optimisation de l'utilisation en situation de pénurie. Mai 2016. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=560> (consulté le 2 janvier 2018)
  68. Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les HSH. Actualisation Mars 2016. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=542> (consulté le 2 janvier 2018)
  69. Jauffret-Roustide M, Emmanuel J, Quaglia M, Barin F, Arduin P, Laporte A, Desenclos JC. Impact of a harm reduction policy on HIV and HCV transmission among drug-users. Recent French data - The ANRS-Coquelicot Study, *Substance Use and Misuse* 2006; 41 (10/12): 1603-1622.
  70. Lucidarme D, Bruandet A, Ille D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. Incidence and risk factors of HIV and HCV in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiology & Infection* 2004; 132(4): 699-708.
  71. Weill-Barillet L, Pillonel J, Pascal X, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, et al. Hepatitis C Virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of areas in France, ANRS-Coquelicot Survey. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2016; 64 (4): 301-12.
  72. Cazein F, Pillonel J, Barin F, Jauffret-Roustide M. HIV infection among persons who inject drugs: Ending old epidemics and addressing new outbreaks. Commentary. *AIDS*, 2016; 30(11): 1857-8.
  73. Michel L, Trouiller P, Chollet A, Molinier M, Duchesne L, Jauffret-Roustide M; ANRS-Coquelicot Study Group. Self-reported injection practices among people who use drugs in French prisons: Public health implications (ANRS-Coquelicot survey 2011-2013). *Drug Alcohol Rev.* 2017 [Epub ahead of print] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105203>
  74. Jauffret-Roustide M, Chollet A, Santos A, Benoit T, Péchiné S, Duplessy C, et al. Theory versus Practice, Bacteriological efficiency versus personal habits. Evaluation of filtering tools for injecting drug users: a bacteriological and user acceptability study, *Drug and Alcohol Review*, 2017 [Epub ahead of print]
  75. OFDT. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2015-2016) ; rapport de l'OFDT, Décembre 2016.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

- <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/substances-psychoactives-usagers-et-marches-les-tendances-recentes-2015-2016-tendances-115-decembre-2016/> (consulté le 3 janvier 2018)
76. Velter A, Sauvage C, Saboni L, Sommen C, Alexandre A, Lydie N, Peytavin G, et al. Estimation de la prevalence du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises. PREVAGAY 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(18):347-54.
  77. Daveluy A, Labadie M, Titier C, Courtois A, Penouil F, Castaing N, et al. Poisoning by synthetic cathinones: Consumption behaviour and clinical description from 11 cases recorded by the Addictovigilance Centre of Bordeaux ; Toxicologie Analytique et Clinique, 2017, 29(1):34-40.
  78. Sauvage C, Saboni L, Trouiller-Gerfaux P, Sommen C, Alexandre A, Lydié N et al. Rapport Prevagay 2015. Enquête de séroprévalence du VIH menée auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 87 p. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Rapport-Prevagay-2015> (consulté le 24 février 2018)
  79. San Francisco Department of Public Health. HIV Epidemiology Annual Report 2016. [https://www.sfdph.org/dph/includes/bSearch2.asp?q=hiv&btnG=&entqr=0&ud=1&sort=date\\_%3AD%3AL%3Ad1&output=xml\\_no\\_dtd&oe=UTF-8&ie=UTF-8](https://www.sfdph.org/dph/includes/bSearch2.asp?q=hiv&btnG=&entqr=0&ud=1&sort=date_%3AD%3AL%3Ad1&output=xml_no_dtd&oe=UTF-8&ie=UTF-8) (consulté le 3 janvier 2018)
  80. Nwokola N, Hill A, McOwan A. Rapidly declining HIV infection in MSM in central London. Lancet HIV, 2017;4(11):e482-e483.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prévention et dépistage (avril 2018)**

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **avril 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des accidents  
d'exposition sexuelle et au sang  
(AES) chez l'adulte et l'enfant  
(septembre 2017)

## **Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH**

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang »**

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

Dominique ABITEBOUL	GERES, Paris
Elisabeth BOUVET	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Enrique CASALINO	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Nicolas CHARPENTIER	AIDES, Pantin
Lise CUZIN	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Jade GHOSN	CHU Paris Centre, site Hôtel-Dieu, Paris
Annie LE PALEC	TRT-5, Sida info service, Paris
Florence LOT	Santé Publique France, Saint-Maurice (94)



## Introduction

On entend par AES :

- les accidents d'exposition sexuelle ;
- les accidents d'exposition au sang, ou à un liquide biologique contaminé par du sang, survenant le plus souvent chez un professionnel de santé ;
- les accidents d'exposition au sang survenant chez les usagers de drogues, en cas de partage de matériel d'injection.

Les rapports sexuels non protégés exposent à un risque de transmission du VIH, mais aussi des virus des hépatites B et C, et à d'autres infections sexuellement transmissibles (syphilis, infections à gonocoque ou *Chlamydia trachomatis*, ...).

Leur prise en charge et l'accès au traitement post-exposition (TPE) restent à ce jour exclusivement hospitaliers, impliquant les services spécialisés pour le VIH, les services de Médecine du travail et les Urgences. Afin d'améliorer l'efficacité du dispositif et d'élargir l'offre de prise en charge, l'implication d'autres structures, telles que les CEGIDD, doit être effective au plus vite, afin que ces structures puissent proposer l'ensemble des outils de prévention disponibles.

Il est à noter que l'efficacité du traitement antirétroviral (ARV) dans la diminution du risque de transmission du VIH modifie dorénavant certaines indications de TPE lorsque la personne source a une charge virale indétectable (< 50 copies/ml).

Pour des raisons didactiques, et afin d'être au plus près de la réalité de prise en charge de ces AES, nous traiterons séparément les différentes situations telles que définies, en commençant par les accidents d'exposition sexuelle, et ne détaillerons que les spécificités des deux autres types d'accidents.

# ACCIDENTS D'EXPOSITION SEXUELLE

## Recours et traitement

### *Recours AES dans les centres spécialisés et prescription du TPE*

Au décours d'une première étude réalisée en 2012 [1] dans 24 COREVIH portant sur 9920 AES (56 % d'expositions sexuelles) et rapportant une prescription de TPE pour 77 % des expositions sexuelles, le GERES a recensé en 2014 [2] des données relatives aux AES observés dans 13 hôpitaux d'Ile-de-France: 2 688 expositions à risque ont été recensées (sexuelles : 42 %). Un TPE a été prescrit pour 72 % des expositions sexuelles. 26 % des personnes ayant eu un risque sexuel ont été suivies à M2 et 15 % à M3/M4.

Une étude rétrospective effectuée à Strasbourg [3] a colligé 646 expositions sexuelles vues en consultation de 2009 à 2013. La population est constituée de 70 % d'hommes, les expositions sont hétérosexuelles dans 66 % des cas, et la/le partenaire n'est séropositif connu pour le VIH que dans 16 % des situations. Un TPE est initié dans 78 % des cas, et un suivi complet n'est réalisé que chez 30 % des personnes.

La discordance des pratiques selon les centres, l'évolution des recommandations ainsi que le recueil hétérogène et non standardisé des recours pour AES, sont des arguments plaidant pour confier aux COREVIH le recueil des données sur la prise en charge des personnes consultant après un AES afin de déterminer les cibles d'actions prioritaires à mener pour améliorer les pratiques.

### *Recours AES dans un service d'urgence*

Les données du Service d'accueil des urgences (SAU) de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris) mettent en évidence une augmentation du nombre de consultations pour AES entre 2003 et 2012 : 203 vs 615 (+303 %). Parmi les AES sexuels, la part des rapports hétérosexuels semble augmenter, représentant dans la période la plus récente presque deux tiers des consultations. Ainsi, sur la période 2006/2012, le nombre de recours pour exposition hétérosexuelle a augmenté de 75 % [4].

L'étude ANRS-QUALIPEP réalisée à partir d'entretiens entre février et juillet 2015 (partenariat entre l'association AIDES et un groupe de recherche en psychologie sociale, avec le soutien de l'ANRS) avait pour objectifs de décrire le recours au TPE de personnes issues des groupes les plus exposés au VIH et d'interroger la prise en charge du TPE auprès des soignants [5]. Les professionnels des Urgences y rapportent des difficultés, d'une part à évaluer l'exposition au risque (et ce malgré l'existence de procédures), d'autre part à refuser une prescription de TPE (le traitement ne servant alors qu'à rassurer l'individu), renvoyant au médecin spécialiste la réévaluation de la prise de risque. Dans cette même étude, des jugements sur l'orientation sexuelle du patient, ses pratiques sexuelles, l'absence d'utilisation d'un préservatif, un multi-partenariat, sont rapportés. L'étude relève qu'un besoin de formation et d'accompagnement des services d'Urgences à la prescription du TPE et au développement d'une posture accueillante et de non-jugement, est ressenti tant par les patients interrogés que par les professionnels.

### *Risque de transmission sexuelle du VIH, du VHC et du VHB*

Le risque de transmission sexuelle du VIH varie selon le type de rapports sexuels qui peuvent être classés par niveau de risque décroissant : acte anal réceptif avec éjaculation, vaginal réceptif avec éjaculation, anal insertif, vaginal insertif, fellation réceptive. Le risque de contamination par le VIH est estimé 35 fois plus élevé pour un rapport anal réceptif que pour un rapport vaginal insertif [6]. De plus le risque de transmission est plus élevé en cas de charge virale forte, en particulier lors de la primo-infection, ou en présence de sang du patient source lors du rapport sexuel ou en présence de lésions génitales ulcérées.

En parallèle du rôle préventif majeur du préservatif, plusieurs études ont démontré la diminution du risque de transmission du VIH à l'homme circoncis lors de rapports vaginaux ou anaux insertifs [6,7]. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) a désormais fait la preuve de son efficacité comme traitement préventif de la transmission du VIH chez les HSH séronégatifs à haut risque d'acquisition du VIH, avec une diminution du risque de transmission de 86 % dans les essais Ipergay ou Proud. De plus, le rôle du traitement ARV, chez les patients séropositifs, et en particulier d'une charge virale plasmatique régulièrement indétectable, est clairement associé à une très forte diminution du risque de transmission lors de rapports hétérosexuels [concept de « treatment as prevention (TASP) »] [8-10]. Le risque de transmission sexuelle du VIH dans ce contexte est de 0 pour 100 personnes-années [IC à 95 %, 0-0,05] si l'on prend en compte les études dans lesquelles la suppression virologique du

partenaire infecté est confirmée [11]. Les résultats préliminaires de l'étude Partner ont également mis en évidence l'absence de transmission du VIH, au sein de couples d'HSH sérodifférents lorsque la charge virale plasmatique était indétectable [12].

Le risque de transmission sexuelle du VHC est rare au sein des couples hétérosexuels stables [13], mais ce mode de transmission a émergé depuis les années 2000 parmi les HSH infectés par le VIH décrivant des pratiques sexuelles parfois traumatiques, non protégées avec des partenaires multiples et souvent associées à une polyconsommation de produits psychoactifs [14].

Le risque de transmission sexuelle du VHB est beaucoup plus élevé, il est estimé entre 30 à 40 %.

## Circuit de prise en charge

### *Circuit hospitalier*

Le dispositif de prise en charge initiale des AES est double reposant selon les circonstances soit sur les SAU puis les services de spécialité pour la réévaluation de la prescription initiale et le suivi ultérieur, soit d'emblée sur les services de spécialité.

La qualité de la prise en charge initiale nécessite la prise en compte de procédures d'orientation dès l'accueil, la formation des équipes soignantes, le respect des conditions de confidentialité et le développement de liens entre la pharmacie hospitalière et les services référents pour le VIH assurant le suivi. L'évaluation du dispositif initial impose également de vérifier la qualité des prescriptions initiales (respect des recommandations, respect des contre-indications des traitements antirétroviraux et adaptation du traitement au profil de résistance du virus de la personne source) et de garantir l'accès à plusieurs combinaisons d'antirétroviraux (par l'intermédiaire de la pharmacie hospitalière dans les rares situations où le kit habituel ne pourrait être utilisé). La mise à disposition de TROD (test rapide d'orientation diagnostique) auprès de l'urgentiste facilite les indications de prescription lorsque la personne source est présente. L'évaluation du dispositif implique de collecter les données et de préciser le pourcentage de patients revus en consultation de suivi spécialisé, ainsi que le pourcentage de suivis sérologiques réalisés complètement. Le suivi de ces indicateurs de qualité et l'évaluation des procédures mises en place (conseils d'orientation formalisés, plages de consultation sans rendez-vous pour le suivi...) sont indispensables.

### *Circuit extra-hospitalier*

La création des CEGIDD et de centres de santé sexuelle associatifs, permet à de nouveaux acteurs d'intervenir dans la prise en charge des AES. La mise à disposition et la délivrance de kits thérapeutiques de démarrage (starter kits) par des médecins ou, par délégation de tâches, par des personnels non médicaux est souhaitable afin d'élargir le dispositif.

Le rôle du médecin généraliste dans le suivi de la tolérance du TPE et des sérologies post-exposition est souhaitable et doit être encouragé.

L'accès au TROD VIH devrait être possible dans toutes les structures de dépistage, y compris non hospitalières, qui pourraient accueillir des personnes consultant pour un AES. Il faut cependant garder en tête que la sensibilité de ces tests pour le diagnostic de primo-infection n'atteint pas celle des tests Elisa.

## Traitements post-exposition (TPE) au VIH

Dans tous les cas, le délai entre l'exposition et la prise en charge devra être le plus court possible.

### *Information de la personne exposée*

Les personnes exposées doivent être informées des risques liés au VIH et aux autres agents infectieux, des modalités du TPE, de ses effets indésirables et des interactions possibles avec d'autres médicaments ou produits psychoactifs, au mieux à l'aide de brochures. Il faut avertir la personne exposée que le TPE, même administré dans les suites immédiates d'un AES, est susceptible de réduire le risque d'infection VIH sans toutefois totalement le supprimer (des échecs ont été rapportés). Il convient aussi d'expliquer et de recommander l'utilisation de préservatifs et d'indiquer aux personnes ayant présenté un AES qu'elles doivent s'exclure du don du sang (et ne pas allaiter si la situation se présente) jusqu'à la fin du suivi sérologique.

La consultation pour un TPE doit être l'occasion d'informer et d'orienter, une fois la séronégativité pour le VIH confirmée, vers une consultation PrEP les personnes exposées et à risque de réexposition en raison d'une mauvaise maîtrise du risque.

## Évaluation de l'importance de l'exposition au VIH

Il existe un gradient de risques de transmission du VIH en fonction des pratiques sexuelles, allant d'un risque faible en cas de fellation à un risque maximum en cas de rapport anal réceptif (tableau 1). L'éjaculation du partenaire infecté représente un facteur de risque supplémentaire de contamination, mais d'autres facteurs sont à prendre en compte (rapport sexuel violent notamment lors d'une agression sexuelle).

## Recherche du statut sérologique de la personne source

Il est essentiel d'essayer d'obtenir des informations concernant le statut sérologique VIH du sujet source et, en cas d'infection à VIH, le résultat de la dernière charge virale plasmatique VIH, de même que la nature des traitements antirétroviraux antérieurs et en cours, ainsi que leur efficacité virologique.

**Si le patient source est connu pour être infecté par le VIH avec une charge virale détectable,** le TPE est recommandé, sauf fellation insertive ou réceptive sans éjaculation.

**Si le patient source est infecté par le VIH et présente, sous traitement antirétroviral, une charge virale indétectable** depuis plus de six mois, le risque de transmission par voie sexuelle est considéré comme nul. Il n'y a donc pas lieu de vérifier la charge virale en urgence chez le patient source sauf si le dernier contrôle biologique notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si existent des doutes sur la bonne observance aux ARV du patient source (dans ces circonstances, l'initiation d'un TPE dans l'attente de disposer de cette information peut être instauré en urgence mais il devra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable).

**Si le statut sérologique VIH du sujet source n'est pas connu et que celui-ci est accessible,** il faut, avec son accord (hormis les cas où ce consentement ne peut être exprimé), réaliser une sérologie VIH, si possible avec un test rapide (TROP) pour éventuellement débiter le plus rapidement possible un TPE chez la personne exposée.

**Si le statut sérologique du sujet source ne peut être obtenu** et qu'il appartient à un groupe à prévalence élevée pour le VIH, un TPE doit être systématiquement proposé dans les heures qui suivent l'exposition, sauf fellation insertive ou réceptive sans éjaculation. Sont considérées comme appartenant à un **groupe à prévalence élevée**: les HSH ayant des partenaires sexuels multiples, les travailleurs/euses du sexe (risque élevé d'acquisition du VIH), les personnes originaires de régions à prévalence du VIH >1 % (Afrique, Caraïbes dont Antilles françaises, Amérique du Sud dont Guyane, Asie), les usagers de drogue injectable (taux de prévalence du VIH non diagnostiqué beaucoup plus élevé que dans les autres groupes)[15]. Il est également recommandé de proposer un traitement post exposition aux **personnes victimes de viol**.

## Décision de mise en route d'un TPE

Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifié de transmission du VIH. L'explication du risque à la personne exposée est importante pour que l'observance du traitement pendant la durée requise de quatre semaines soit optimale.

Il convient de savoir écouter avec empathie la demande d'une personne qui exprime le souhait de recevoir un TPE alors que la situation ne semble pas le justifier et d'apporter toute argumentation de nature à apaiser l'inquiétude et à éviter des mises sous traitement injustifiées.

Il est également primordial de savoir orienter vers une prophylaxie préexposition (PrEP) les personnes à haut risque d'acquisition du VIH, à savoir les sujets hommes ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes, les travailleurs/euses du sexe, ou les usagers(ères) de drogues injectables.

**Tableau 1** : Indications de TPE après exposition sexuelle

	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
Risque et nature de l'exposition	CV détectable	CV < 50 copies/ml *	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible ou inconnue
Rapport anal réceptif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport anal insertif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport vaginal réceptif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport vaginal insertif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Fellation réceptive avec éjaculation	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Fellation réceptive sans éjaculation ou insertive	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>

\* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est régulièrement indétectable, il est légitime de ne pas traiter. Il est recommandé de ne contrôler la charge virale du patient source que si le dernier contrôle biologique notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si existent des doutes sur la bonne observance aux ARV du patient source. Dans ces situations un TPE peut être instauré en urgence mais il devra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

\*\* Groupe à prévalence élevée : HSH multipartenaires, travailleurs du sexe, ou personne originaire de région à prévalence du VIH >1 % (Afrique, Caraïbes dont Antilles françaises, Amérique du Sud dont Guyane, Asie), ou usager de drogue injectable.

## Modalités de prescription du TPE et choix des médicaments

Le TPE sera d'autant plus efficace que le délai d'initiation sera court. Il faut s'efforcer de raccourcir au maximum ce délai et l'idéal est de débiter le traitement dans les quatre premières heures qui suivent l'exposition. Il peut être initié au plus tard jusqu'à 48 heures après l'exposition.

Ainsi, le TPE doit être accessible dans chaque SAU et dans les sites hospitaliers en charge des populations exposées, notamment dans les unités de consultations de soins ambulatoires (UCSA) situées dans les lieux de privation de liberté. Il est recommandé de disposer dans ces structures de kits de traitement d'urgence (starters kits) si la dispensation des antirétroviraux n'est pas réalisée 24 heures sur 24, en quantité suffisante pour trois à quatre jours de traitement.

**Chez l'adulte, le TPE comporte une trithérapie (deux INTI et un 3<sup>ème</sup> agent).**

**Concernant les INTI**, l'association de choix est ténofovir DF (TDF), associé à l'emtricitabine. Celle-ci est de plus désormais disponible sous forme générique à un prix inférieur à celui de la combinaison « Truvada® ». L'utilisation d'abacavir n'est pas recommandée en raison du risque de survenue d'hypersensibilité, le typage HLA B5701 ne pouvant être réalisé en urgence. Les données sont à ce jour insuffisantes pour préconiser le ténofovir alafénamide (TAF) dans l'indication du traitement post-exposition. Un essai prospectif national est en cours à ce titre.

**Concernant le 3<sup>ème</sup> agent**, la rilpivirine (classe des INNTI) est recommandée comme choix préférentiel compte tenu de son efficacité, de sa bonne tolérance, d'un faible risque d'interactions médicamenteuses et de son coût moindre que ce soit dans le cadre d'une co-formulation en association fixe avec le ténofovir DF et l'emtricitabine [16] ou de l'association de rilpivirine à la forme générique combinée de ténofovir DF/emtricitabine récemment mise sur le marché.

La barrière génétique du virus à la rilpivirine n'est pas un obstacle à sa prescription dans cette circonstance car la probabilité d'exposition à un virus porteur de résistances aux INNTI est



extrêmement faible dans la situation d'un AES où l'on ignore le statut sérologique du sujet source. La rilpivirine doit néanmoins être évitée lorsque le sujet source est connu comme PVVIH porteur d'un virus à risque de résistance à cette molécule (polymorphisme 138, génotype cumulé, histoire thérapeutique).

Il faut informer le patient de la nécessité de prendre la rilpivirine avec des aliments, et prendre en compte le risque d'interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons et anti-H2.

Le recours aux INNTI de première génération (névirapine et efavirenz) n'est pas recommandé en raison du risque d'effets indésirables.

Certaines trithérapies avec IP/r ou INI pour 3ème agent sont des stratégies alternatives si la rilpivirine ne peut être préconisée :

- Parmi les IP/r, le darunavir/r 800/100 mg en une prise par jour, est le candidat préférentiel. Il a été évalué dans cette indication versus lopinavir/r, avec une tolérance digestive significativement meilleure [17]. Les interactions médicamenteuses liées à la prescription concomitante de ritonavir doivent être anticipées. Le lopinavir et l'atazanavir boostés, moins bien tolérés, ne devraient plus être utilisés.
- Concernant la classe des inhibiteurs de l'intégrase, nous disposons de données parcellaires au cours des AES concernant les trois molécules mises à disposition en France. Dans plusieurs études évaluant l'utilisation du raltégravir en association avec deux INTI, le raltégravir s'est avéré bien toléré chez la plupart des sujets [18-20]. Une étude conduite en 2015 dans 14 hôpitaux d'Ile de France a recensé 844 expositions à risque viral traitées par l'association ténofovir/emtricitabine/cobicistat /elvitegravir [21]. Les principaux effets indésirables étaient digestifs dans 66 % des cas. L'utilisation du cobicistat pose le problème du risque d'interactions médicamenteuses. Enfin un essai australien récent a permis d'évaluer l'association ténofovir/emtricitabine et dolutégravir (50 mg/j), chez 100 HSH ayant une indication de TPE. Les principaux effets indésirables rapportés ont été : nausées (25 %), diarrhée (21 %) et céphalées (10 %) ; quatre personnes ont présenté un effet indésirable de grade 3/4, dont un seul (céphalée) a conduit à l'arrêt du TPE [22].

L'utilisation d'un agoniste du corécepteur CCR5 n'a pas été évaluée dans cette indication et pourrait être prise en défaut en cas de virus exprimant un tropisme X4 [23-25].

L'utilisation de la bithérapie TDF/FTC, sans 3<sup>ème</sup> agent, n'est pas recommandée. Un avantage de l'association d'un troisième agent à cette bithérapie TDF/FTC, est de limiter, en cas de contamination, le risque d'émergence d'une souche virale résistante à un ARV.

#### **Au total 1) le choix préférentiel (sauf en cas de grossesse) est :**

- **l'association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine** compte tenu de sa bonne tolérance, sa simplicité de prise [soit 1 cp/j avec la co-formulation « Eviplera ® » ou 2 cps/j avec l'association d'1cp de TDF/emtricitabine Gé et d'1cp de rilpivirine « Edurant ® »], du faible risque d'interactions médicamenteuses et son plus faible coût en comparaison aux combinaisons à base d'IP ou d'INI.

#### **2) les choix alternatifs sont :**

- **soit l'association ténofovir DF-emtricitabine** (préférentiellement sous forme générique compte tenu du moindre prix) **avec darunavir/r** (soit 3 cps en 1 prise/j) **ou avec raltegravir** (soit 3 cps en 2 prises/j)
- **soit la co-formulation ténofovir DF + emtricitabine + elvitegravir/c** (« Stribild® » 1 cp/j).

Le choix du TPE peut être différent dans certaines situations particulières :

- **en cas d'atteinte rénale préexistante** l'association de zidovudine + lamivudine (un comprimé deux fois par jour) peut être utilisée dans le cadre d'une trithérapie à la place de l'association TDF + emtricitabine.
- **chez une femme enceinte** ou susceptible de l'être, l'association TDF-emtricitabine avec darunavir/r est recommandée. La posologie de darunavir/r est de 800mg/100 une fois/jour si le TPE est prescrit au cours du premier semestre de grossesse et de 600mg/100 deux fois par jour au cours du dernier trimestre.

Lorsqu'il y a indication de TPE, que le patient source est connu pour être PVVIH traité et que le sujet exposé est d'emblée vu par un médecin référent, le TPE sera, dans la mesure du possible, adapté à l'historique des traitements antirétroviraux reçus par le patient source. On s'aidera, si nécessaire, des tests génotypiques de résistance antérieurs. Pour cela, il est recommandé de disposer d'un panel de médicaments antirétroviraux suffisamment large. Dans les situations où la charge virale de la



personne source ou du partenaire est détectable, soit sur un prélèvement récent connu, soit sur le prélèvement réalisé au moment de l'accident, le médecin référent choisira le traitement le mieux adapté en fonction de l'histoire thérapeutique du patient source.

Lorsque le sujet exposé est vu d'emblée dans un centre référent et que l'indication est clairement établie, le TPE est prescrit pour une durée de 28 jours. Lorsque l'indication n'est pas évidente, une consultation dans les jours suivants peut être nécessaire pour rassembler les arguments permettant de valider la poursuite du traitement engagé.

Lorsque le sujet exposé est d'abord vu en SAU sans recours à un médecin référent pour le VIH, le TPE, justifié par l'urgentiste, est prescrit pour une durée initiale de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles la personne exposée doit être revue par un médecin référent. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique, voire à l'interrompre selon le contexte : résultat négatif de la sérologie VIH ou charge virale indétectable confirmée du patient source, réévaluation du risque, mauvaise tolérance. Si le médecin référent décide la poursuite du traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours. Les travaux effectués chez le macaque, montrant l'infection de la plupart des animaux après un TPE de 10 jours [26], ne permettent pas de recommander un raccourcissement de cette durée de 28 jours.

## Autres traitements post-exposition

### Hépatite B

#### **Les moyens du traitement post-exposition**

Le risque de transmission sexuelle du VHB, nettement plus élevé que celui du VIH, peut être réduit par l'injection d'immunoglobulines spécifiques et/ou une vaccination VHB de la personne exposée non vaccinée et/ou non immunisée, et/ou la prise d'antiviraux ayant une activité spécifique sur le VHB :

- la vaccination anti-VHB doit être débutée au mieux dans les 72 heures suivant l'exposition, éventuellement jusqu'à J7 ; elle comporte une première injection IM (dans le deltoïde) d'une dose de 20 µg de vaccin, complétée par deux injections de 20 µg à M1 et M6;
- Les immunoglobulines (Ig) spécifiques doivent être administrées dans les 72 heures suivant l'exposition par voie IM (voire jusqu'à 1 semaine après) [27], à la posologie de 500 UI. Leur délivrance est exclusivement hospitalière. La survenue possible de réactions d'hypersensibilité après l'injection, même si elles sont rares, nécessite une surveillance après l'injection.

L'association d'immunoglobulines et du vaccin a une efficacité préventive contre une infection par le VHB, supérieure à celle du vaccin seul [28].

La plupart des TPE comportent une association de ténofovir et d'emtricitabine, molécules actives sur le VHB. Plusieurs publications montrent une diminution des contaminations par le VHB dans le suivi de patients infectés par le VIH et recevant des ARV incluant des anti-VHB [29-31], d'autant plus qu'il s'agit du ténofovir, aucune infection incidente par le VHB n'étant observée dans la cohorte japonaise lorsque le traitement ARV comporte le ténofovir [29]. Lorsqu'un tel traitement est mis en route il permet de s'abstenir de l'administration d'immunoglobulines, sauf lorsque la personne source est connue comme infectée par le VHB avec virémie positive (ADN VHB plasmatique détectable).

#### **Les modalités pratiques**

Dans le contexte d'une exposition sexuelle chez une personne non immunisée, une sérovaccination complète sera proposée si la personne source est porteuse du VHB (Ag HBs+). L'administration d'immunoglobulines, n'est cependant pas nécessaire si la personne source ne présente pas de virémie VHB positive (ADN plasmatique indétectable) et que le ténofovir est prescrit dans le cadre d'un TPE anti VIH.

Lorsque le statut VHB est inconnu, la vaccination seule sera proposée et initiée immédiatement. Cependant l'administration d'immunoglobulines est légitime en l'absence d'utilisation de ténofovir en TPE et si la personne source est originaire d'un pays de haute (Afrique sub-saharienne, Asie) ou moyenne (Outre-mer, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud) endémicité pour le VHB et/ou usager de drogues par voie intraveineuse et/ou HSH et/ou avec partenaires multiples.

**Tableau 2 :** Indications de la sérovaccination VHB

Sujet exposé	Statut VHB (Ag HBs) personne source	
	Positif	Inconnu
Vacciné répondeur (Anti HBs > 10 mUI/ml ou > 100 mUI/ml dans les antécédents)	rien	rien
Vacciné non répondeur (Anti HBs < 10 mUI/ml sans anti-HBc ni notion d'anti HBs > 100 mUI/ml dans le passé)	Immunoglobulines*	rien**
Non vacciné	Immunoglobulines* + vaccin	vaccin**

\* L'administration d'immunoglobulines n'est pas nécessaire si absence de virémie VHB (ADN VHB indétectable) chez la personne source et utilisation de ténofovir en TPE

\*\* L'administration d'immunoglobulines est légitime en l'absence d'utilisation de ténofovir en TPE et si la personne source est originaire d'un pays de haute (Afrique sub-saharienne, Asie) ou moyenne (Outre-mer, Europe de l'Est et du Sud, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sous-continent indien et Amérique du Sud) endémicité pour le VHB et/ou usager de drogues par voie intraveineuse et/ou HSH et/ou avec partenaires multiples

## Hépatite C

En cas d'exposition sexuelle au VHC (personne source infectée par le VHC et virémique, ou personne source de sérologie inconnue), un traitement préventif anti-VHC n'est pas recommandé en post-exposition, aucune étude n'ayant évalué son efficacité.

## Contraception

Il est important d'aborder la contraception chez toute femme se présentant pour un AES. La contraception est d'autant plus importante si la femme a un risque d'infection et une indication à l'instauration d'un TPE. En effet, il paraît indispensable d'éviter tout risque de grossesse dans un contexte de risque d'infection par le VIH et de toxicité potentielle du TPE lors de la fécondation. Il est impératif de vérifier les interactions possibles avec les ARV envisagés en TPE car il existe un risque de moindre efficacité de la contraception hormonale en cas d'utilisation de ritonavir ou du cobicistat (association tenofovir/emtricitabine/cobicistat/elvitegravir) (Cf. [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#) et [annexe pharmacologique](#)). La contraception mécanique (préservatif) reste la plus sûre dans ce contexte, et est donc recommandée.

En cas d'exposition sexuelle avérée survenant chez une femme n'ayant pas de moyen efficace de contraception et de prescription de TPE, il faut proposer une contraception d'urgence, dans les 72 heures au plus tard. L'effet inducteur des IP/r ne s'exerçant qu'au bout de quelques jours de traitement, il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du progestatif.

## Autres IST

Dans un contexte d'exposition sexuelle avérée, d'autres IST risquent d'être transmises (syphilis, infection à gonocoque, *Chlamydia trachomatis* ...). Elles devront donc être recherchées lors du bilan initial et au cours du suivi chez les personnes les plus à risque. L'efficacité et l'innocuité d'une antibiothérapie prophylactique (par azithromycine notamment) n'ont pas été établies dans le contexte des AES et une antibioprofylaxie systématique n'est donc pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques, ce d'autant que des résistances sont décrites [32-33].

## Suivi biologique après une exposition sexuelle

Le suivi sérologique doit être programmé en fonction du statut non seulement VIH mais aussi VHC, voire VHB de la personne source. Il doit aussi s'articuler avec le suivi médical et biologique de la tolérance du traitement afin de limiter le nombre de visites.

**Tableau 3** : Suivi biologique en cas d'exposition sexuelle

<b>J 1-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie syphilis</li> <li>- Sérologie VHC</li> <li>- Anti-HBs (<u>si vacciné et titre Ac inconnu</u>) ou Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs (<u>si non-vacciné</u>)</li> <li>- ALAT</li> <li>- créatinine, test de grossesse (<u>si indication de TPE</u>)</li> <li>- PCR chlamydia et gonocoque*</li> </ul>
<b>S2</b>	- ALAT, créatinine ( <u>si TPE et comorbidité ou crainte de iatrogénie</u> )
<b>S 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH (<u>si TPE ou en l'absence de TPE si sujet source de statut VIH inconnu ou VIH+ avec charge virale détectable</u>)</li> <li>- Sérologie syphilis</li> <li>- PCR chlamydia et gonocoque*</li> <li>- ALAT et ARN VHC (<u>chez HSH ou si ARN VHC+ chez sujet source</u>)</li> </ul>
<b>S 12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH <u>si TPE</u></li> <li>- Sérologie VHC (<u>chez HSH ou si ARN VHC+ chez sujet source</u>)</li> <li>- Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs (<u>si absence d'immunité de la personne exposée et sujet source Ag HBs+ ou de statut inconnu</u>)</li> </ul>

\* Indications : femme < 25 ans, homme < 30 ans, ou HSH ou sujet symptomatique.

Modalités : un à trois sites de prélèvements selon circonstances (NB : absence de remboursement en juin 2017 du test gonocoque)

### En ce qui concerne le VIH

Dans tous les cas, une sérologie VIH est réalisée dans les premiers jours chez la personne exposée pour dépister une infection antérieure méconnue.

Si la personne source est séronégative pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance ultérieure, sauf s'il existe un risque de primo-infection en cours chez la personne source.

Si la personne source est infectée par le VIH et qu'elle présente une charge virale indétectable (<50 copies/ml), il est également inutile d'effectuer une surveillance ultérieure.

Si la personne source est infectée par le VIH et qu'elle présente une charge virale détectable ou inconnue, ou si son statut VIH est inconnu, le suivi comportera une sérologie VIH à six semaines, répétée à 12 semaines uniquement en cas de TPE.

### En ce qui concerne le VHB

En l'absence de protection (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml et absence de titre >100 mUI/ml dans les antécédents) et si le patient source est porteur du VHB (Ag HBs+) ou de statut inconnu, le suivi reposera sur la mesure de l'ALAT et surtout des marqueurs du VHB (Ac anti-HBc et anti-HBs, Ag HBs) à 12 semaines [34]. En cas de vaccination effectuée après l'exposition, un contrôle des anti-HBs sera effectué un mois après la fin du schéma vaccinal.

### En ce qui concerne le VHC

Une sérologie VHC initiale est effectuée chez toutes les personnes exposées dans le cadre de la politique de dépistage associé du VIH et du VHC. Un suivi spécifique (PCR VHC à S6, sérologie VHC à S12) n'est proposé que chez les HSH ou lorsque le/la partenaire est virémique pour le VHC (ARN VHC plasmatique détectable).

### **Autres IST dans le contexte d'une exposition sexuelle**

La réalisation d'une sérologie syphilis est justifiée à S0. Elle sera également réalisée à S6.

Au bilan initial et au cours du suivi (S6), une PCR gonocoque et *Chlamydia* (PCR duplex) sera réalisée sur le premier jet d'urines et sur d'autres sites (anus, pharynx) chez les personnes les plus à risque et chez lesquelles un traitement spécifique sera justifié, à savoir : femme < 25 ans, homme < 30 ans, ou HSH ou sujet symptomatique [35]. Les modalités de prélèvements consistent en une recherche sur un à trois sites de prélèvements (urinaire, rectal et/ou pharyngé) selon la prise de risques [36]. Le groupe recommande à ce titre le remboursement de la PCR gonocoque, non effectif en juin 2017, ce qui peut être un frein à sa réalisation.

## ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG

### Accidents exposant au sang chez les professionnels de santé

La surveillance nationale Raisin/Geres<sup>1</sup> des AES chez le personnel de santé des établissements de santé a permis d'objectiver une diminution de l'incidence des AES de 8,7 / 100 lits d'hospitalisation en 2004 à 5,7 / 100 lits d'hospitalisation en 2014 (1087 hôpitaux participants représentant 71,4 % des lits d'hospitalisation en France [37]). Les efforts de prévention doivent néanmoins se poursuivre, par l'application des précautions «standard» qui auraient évité 30 % des accidents percutanés recensés en 2014 (vs 43 % en 2010). Cette surveillance a été arrêtée au niveau national depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, le comité Raisin du 2 juillet 2015 ne l'ayant pas retenue comme surveillance nationale prioritaire.

Il existe une sous-déclaration des AES par les professionnels de santé, en particulier ceux exerçant en ville. L'enquête CABIPIC, effectuée en 2010 auprès de 147 médecins libéraux (69 généralistes et 78 spécialistes) exerçant dans le nord de Paris, a montré que 33 % avaient déjà été victimes d'un AES, et 8 % d'au moins un AES au cours de l'année écoulée [38]. Seuls 24 % des médecins victimes d'un AES avaient déclaré un accident du travail. Par ailleurs, 86 % des médecins déclaraient être immunisés contre l'hépatite B.

La surveillance nationale des contaminations professionnelles chez les personnels de santé, coordonnée jusqu'en 2015 par l'InVS puis par le GERES, atteste d'un risque très faible de transmission virale après AES [39]. Depuis 2005, aucune séroconversion professionnelle pour le VIH n'a été rapportée chez un professionnel de santé, alors que 14 cas avaient été documentés depuis le début de l'épidémie. Le nombre annuel de contaminations par le VHC est limité (entre 0 et 5 chaque année, pour un total de 71 cas), les derniers cas rapportés remontant à 2012. Aucune contamination par le VHB n'a été déclarée, en lien avec la vaccination obligatoire instaurée en 1991 pour les soignants.

### Recours AES dans les centres spécialisés et prescription du TPE

L'enquête rétrospective du GERES auprès des 28 COREVIH français portant sur l'année 2012 [1] a montré 44 % d'expositions professionnelles sur les 9120 AES rapportés. Un TPE avait été prescrit pour 8 % des expositions professionnelles.

L'étude suivante du GERES (COREVIH d'Ile-de-France, année 2014) [2] a recensé 2 688 expositions à risque, dont 39 % professionnelles. Un TPE a été prescrit pour 9 % des expositions professionnelles (86/998).

La prescription du TPE est donc beaucoup plus rare après exposition au sang (essentiellement professionnelle), qu'après un risque sexuel.

### Risque de transmission du VIH, du VHC et du VHB

Le risque de transmission du VIH lors d'une blessure par matériel souillé dans le cadre de soins a été estimé à 0,32 % (0,18-0,45) en l'absence de traitement ARV chez la personne source, alors qu'il est estimé à 1,8 % (0-7) pour le VHC et jusqu'à 30 % pour l'hépatite B [40]. Les facteurs qui augmentent ce risque sont la profondeur de la blessure, le calibre de l'aiguille, la présence de sang frais dans l'aiguille. À l'inverse, le port de gants et une charge virale indétectable chez le patient source diminuent ou annulent le risque de transmission. Enfin, il faut garder à l'esprit que la transmission du VIH d'un soignant au soigné est possible.

<sup>1</sup> Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales / Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux.

## Traitements post-exposition (TPE) au VIH

### Évaluation de l'importance de l'exposition au VIH et indications du TPE

Pour le personnel de santé, il convient de déterminer le niveau de risque en notant la profondeur de la blessure et le type de matériel en cause. Le risque est important en cas d'accident avec une aiguille de prélèvement veineux ou artériel contenant du sang. Le risque est intermédiaire s'il implique une aiguille utilisée pour une injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou une aiguille pleine (exemple: aiguille à suture). Il est encore plus faible en cas de projection cutanéomuqueuse. Le risque est minimisé en cas de piqûre au travers de gants.

**Tableau 4 :** Indications de TPE après exposition au sang (hors partage de matériel d'injection) ou liquide biologique

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
	CV détectable	CV < 50 copies/ml	
<b>Important :</b> – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé*</b>	<b>TPE recommandé</b>
<b>Intermédiaire :</b> – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 mn	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé*</b>	<b>TPE non recommandé</b>
<b>Faible :</b> – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures, autres cas	<b>TPE non recommandé</b>		

\* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est régulièrement indétectable, il est légitime de ne pas traiter. Il est recommandé de ne contrôler la charge virale du patient source que si le dernier contrôle biologique notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si existent des doutes sur la bonne observance aux ARV du patient source. Dans ces situations un TPE peut être instauré en urgence mais il devra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

### Recherche du statut sérologique de la personne source

Il est essentiel d'essayer d'obtenir des informations concernant le statut sérologique VIH du sujet source et, en cas d'infection VIH, le résultat de la dernière charge virale plasmatique VIH, de même que la nature des traitements antirétroviraux antérieurs et en cours, ainsi que leur efficacité virologique, de la même manière qu'après une exposition sexuelle.

**Si le patient source est infecté** par le VIH et présente, sous traitement antirétroviral, une charge virale indétectable depuis plus de six mois, le risque de transmission par voie sanguine est considéré comme nul. Une charge virale devrait être proposée en urgence chez le patient source s'il est accessible et si l'on ne dispose pas de résultat récent (moins de six mois) ou s'il y a un doute sur l'observance thérapeutique. L'initiation d'un TPE dans l'attente de disposer de cette information est dès lors légitime.

### Modalités de prescription du TPE et choix des médicaments

Ils se font selon les mêmes critères qu'après exposition sexuelle.



## Autres traitements post-exposition

### Hépatite B

Dans le cadre d'un accident d'exposition professionnel, il n'y a le plus souvent aucune prophylaxie nécessaire, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés contre le VHB et sont répondeurs à la vaccination (Ac anti-HBs > 10 mUI/ml au moment de l'AES ou > 100 mUI/ml au moins une fois dans les antécédents). Une sérovaccination complète doit en revanche être proposée aux non-vaccinés, ou une injection d'immunoglobulines [27] aux personnes non répondeuses à la vaccination, lorsque le patient source est porteur du VHB (Ag HBs+). L'administration d'immunoglobulines, n'est cependant pas nécessaire si la personne source ne présente pas de virémie VHB positive (ADN plasmatique indétectable) et que le ténofovir est prescrit dans le cadre d'un TPE anti VIH.

### Hépatite C

En cas d'exposition professionnelle possible au VHC (patient source infecté par le VHC et virémique, ou patient source de sérologie inconnue), un traitement préventif anti-VHC n'est pas recommandé en post-exposition, aucune étude n'ayant évalué son efficacité.

## Suivi biologique après une exposition au sang

Celui-ci est le plus souvent réalisé par le service de médecine du travail lorsque l'établissement de soins en dispose. Parallèlement au suivi sérologique, la personne concernée par l'AES doit déclarer l'accident du travail (AT) à son employeur et adresser un certificat médical initial (comportant la mention de l'effraction cutanée ou de la projection cutané-muqueuse susceptible d'entraîner une contamination) à sa caisse primaire d'assurance-maladie (CPAM) ou à son unité de gestion des AT dans la fonction publique.

Les professionnels non-salariés doivent, pour que le risque accident du travail soit couvert, souscrire une « assurance volontaire : accident du travail et maladies professionnelles », auprès de leur CPAM<sup>2</sup>. En cas d'AES, ils doivent envoyer une déclaration d'accident du travail (cerfa 14463\*01), accompagnée du certificat médical initial au service UGRP (unité de gestion des risques professionnels) de la CPAM, et déclarer cet accident auprès de leur assurance.

**Tableau 5** : suivi biologique en cas d'exposition au sang ou liquide biologique

<b>J1-J7</b>	- Sérologie VIH - Sérologie VHC - Anti-HBs ( <u>si vacciné et titre Ac inconnu</u> ) ou Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs ( <u>si non-vacciné</u> ) - ALAT - créatinine, test de grossesse ( <u>si indication de TPE</u> )
<b>S2</b>	- ALAT, créatinine ( <u>si TPE et comorbidité ou crainte de iatrogénie</u> )
<b>S6</b>	Sérologie VIH ( <u>si TPE ou en l'absence de TPE si sujet source de statut VIH inconnu ou VIH+ avec charge virale détectable</u> ) ALAT et ARN VHC ( <u>si ARN VHC+ chez sujet source</u> )
<b>S12</b>	- Sérologie VIH - Sérologie VHC - Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs ( <u>si absence d'immunité de la personne exposée et sujet source Ag HBs+ ou de statut inconnu</u> )

\* la sérologie VIH à S12 en l'absence de TPE n'est maintenue que du fait de son caractère réglementaire (arrêté du 1er août 2007 dont nous recommandons la modification)

<sup>2</sup> <https://www.urssaf.fr/portail/home/independant/mes-cotisations/quelles-cotisations/lassurance-volontaire--accident.html>

## **En ce qui concerne le VIH**

Dans tous les cas, une sérologie VIH est réalisée dans les premiers jours chez la personne exposée (réglementairement dans les sept jours suivant l'exposition).

Si la personne source est séronégative pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance ultérieure, sauf s'il existe un risque de primo-infection en cours chez la personne source.

Si la personne source est infectée par le VIH et qu'elle présente une charge virale indétectable (<50 copies/ml), il est également inutile d'effectuer une surveillance ultérieure.

Si la personne source est infectée par le VIH et qu'elle a une charge virale détectable ou inconnue, ou si son statut VIH est inconnu, le suivi comportera, qu'il y ait TPE ou non (Cf. tableau 1) une sérologie VIH à six et douze semaines. Lorsque l'exposition survient chez un soignant, le contrôle sérologique tardif reste indiqué du fait de la réglementation (arrêté du 1<sup>er</sup> août 2007) ; ce texte devrait être revu afin de raccourcir ce délai de surveillance compte-tenu de la sensibilité des tests actuels.

## **En ce qui concerne le VHB**

Il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire après une exposition professionnelle au sang, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination. Lorsque le taux des Ac anti-HBs est inconnu au moment de l'AES chez un soignant vacciné, il faut le rechercher à S0 (La HAS préconise également la recherche des Ac anti-HBc et anti-HBs et des ALAT). En l'absence de protection (absence de vaccination ou Ac anti-HBs < 10 mUI/ml et absence d'un taux >100 mUI/ml au moins une fois dans les antécédents), si le patient source est porteur du VHB (Ag HBs+) ou de statut inconnu, le suivi reposera sur la mesure des marqueurs du VHB (Ac anti-HBc et anti-HBs, Ag HBs) à 12 semaines [3-4]. En cas de vaccination effectuée après l'exposition, un contrôle des Ac anti-HBs sera effectué un mois après la fin du schéma vaccinal.

## **En ce qui concerne le VHC**

En cas d'exposition au sang, un suivi sérologique sera effectué si le patient source est virémique pour le VHC (ARN VHC plasmatique détectable) ou de statut sérologique inconnu, avec comme objectif de dépister rapidement une hépatite aiguë, laquelle serait une indication à une prise en charge spécifique :

- lorsque le patient source est de statut VHC inconnu, le suivi sera uniquement basé sur la sérologie VHC à S12 ;
- lorsque le patient source est virémique pour le VHC, le suivi de la personne exposée comporte, en plus de celui indiqué précédemment, la recherche d'ARN-VHC (couplée au dosage des ALAT) réalisée à 6 semaines.

## ACCIDENTS D'EXPOSITION CHEZ LES USAGERS DE DROGUE

En pratique, très peu d'usagers de drogue consultent après partage / échange de matériel. Nous ne précisons que quelques rares aspects spécifiques, le reste de la prise en charge étant similaire à celle exprimée pour les accidents au sang dans le paragraphe précédent.

### Risque de transmission du VIH, du VHC et du VHB

Le risque de transmission du VIH lié au partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues a été estimé à 0,63 % [6] en cas de partage de seringue et/ou d'aiguille. Le risque lié au partage du petit matériel (coton, récipient, ...) est plus faible et concerne essentiellement la transmission du VHC et du VHB. Le risque est de plus fonction de l'importance de la répllication des différents virus chez le ou les partenaire(s) de partage.

### Traitements post-exposition (TPE)

#### *Évaluation de l'importance de l'exposition au VIH*

Il convient de préciser le type de matériel d'injection partagé.

**Tableau 6 :** Indications de TPE après partage de matériel d'injection (usagers de drogues intraveineuses)

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
	CV détectable	CV <50 copies/ml	
<b>Important :</b> – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>
<b>Faible :</b> – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	<b>TPE non recommandé</b>		<b>TPE non recommandé</b>

#### *Modalités de prescription, choix des médicaments et suivi*

Ils se font selon les mêmes critères que les expositions au sang décrites précédemment.

## **AES LORS D'UN SÉJOUR EN PAYS DE FORTE ENDÉMIE**

Des professionnels de santé peuvent être exposés à différents risques sanitaires, dont l'exposition à du sang ou des liquides biologiques en cas d'activités professionnelles, dans un pays où la prévalence du VIH est élevée (pays d'Afrique subsaharienne principalement). Le risque de contamination concerne essentiellement le VIH et le VHC, puisque les professionnels de santé sont en règle générale vaccinés contre le VHB.

Plusieurs études [41-43] ont montré une sous-déclaration des AES dans ces circonstances et un manque de préparation avant ces séjours. Dans ce contexte, sont recommandées une information avant le départ, la vérification de l'immunité anti-VHB, voire la mise à disposition de kits d'ARV, avec un suivi au retour. Médecins Sans Frontières a ainsi élaboré un guide de procédures à suivre en cas d'AES, et met à disposition de ses collaborateurs de terrain à risque d'exposition des kits de TPE. Par extension, tous les soignants amenés à faire ce type de séjour dans le cadre de leur activité professionnelle, devraient pouvoir bénéficier de ces prestations, prises en charge par leur employeur.

# SPÉCIFICITÉS PÉDIATRIQUES DES AES

## Exposition par blessure

La blessure d'un enfant avec une aiguille ou un autre matériel blessant trouvé sur un lieu public ou au domicile d'une personne infectée est un motif fréquent de consultation aux urgences. Le risque d'infection est très faible puisqu'aucun cas d'enfant infecté par cette voie n'a été rapporté; cependant, on ne peut affirmer qu'il soit nul. Ce risque a été estimé dans une étude anglaise [44] de 1/7000 à Londres à 1/30000 dans le reste de l'Angleterre. Ce risque est probablement surestimé car les piqûres accidentelles par aiguilles abandonnées ne s'effectuent pas avec du sang frais dans la très grande majorité des cas. La gravité de la blessure et l'efficacité de la prophylaxie – attestée dans d'autres situations d'exposition à ce virus – justifient qu'un traitement préventif soit envisagé au cas par cas (Cf. tableau 7).

Le risque d'infection dépend du type d'exposition. Par analogie avec les études de transmissions accidentelles au personnel soignant, une échelle de risques peut être établie basée sur une triple évaluation du type de blessure, du type d'objet manipulé et de l'éventuelle connaissance du statut virologique du sujet source. Une grande diversité de situations est observée, depuis l'érosion très superficielle à partir d'une aiguille pour diabétique manifestement abandonnée de longue date (risque nul : pas de prophylaxie) jusqu'à la blessure profonde à partir d'une aiguille récemment abandonnée avec du sang frais visible, dans un quartier fréquenté par des usagers de drogues (risque significatif : prophylaxie recommandée).

Le risque de transmission par morsure est considéré comme nul et ne justifie pas de mesures de prophylaxie.

**Tableau 7 :** Conduite à tenir en urgence en cas d'exposition accidentelle d'un enfant par blessure avec du matériel abandonné susceptible d'être infecté par le VIH

- Apaisement du stress familial, lequel est souvent important : en expliquant que le risque d'infection est quasi nul et, qu'à ce jour, aucune infection d'enfant par ce type d'exposition n'a été documentée dans les pays du Nord.
- Évaluation du risque d'exposition au VIH selon les circonstances de l'accident.
- Désinfection standard de la plaie, ne pas faire saigner.
- Prophylaxie anti-hépatite B (vaccination + Immunoglobulines anti-VHB) et vaccination anti-tétanique si nécessaire.
- Prescription des antirétroviraux en cas de circonstances à haut risque (telle aiguille récemment abandonnée avec du sang frais visible, dans un quartier fréquenté par des usagers de drogues) et première administration aux urgences, si possible dans les 4 heures (traitement disponible sur place). Délivrance du traitement pour les premiers jours par un kit.
- Organisation d'une consultation dans les 24-48 h, en dehors de l'urgence pour :
  - réévaluer le risque et le type de prophylaxie nécessaire ;
  - débiter la procédure diagnostique VIH, VHB, VHC ;
  - organiser le suivi.

Le bilan initial peut être réalisé lors de cette consultation spécialisée ou aux urgences

## Exposition sexuelle

Contrairement à la rareté des cas d'infection par blessure, l'exposition sexuelle est à l'origine de cas rapportés de contamination d'enfants et représente un risque réel pour lequel une prophylaxie maximale s'impose. Les indications de TPE dans le cas d'une exposition sexuelle sont identiques aux recommandations adultes (Cf. tableau 1) et les modalités thérapeutiques sont identiques à celles d'un enfant exposé au VIH lors d'une blessure.

### *Agression sexuelle*

S'il y a eu pénétration – même sans éjaculation – le risque doit être considéré comme important et justifie une prophylaxie par trithérapie, sauf si la personne source n'est pas infectée par le VIH. Le traitement se discute en cas de fellation avec éjaculation (par analogie aux situations rencontrées chez l'adulte). Les autres cas relèvent d'une discussion au mieux avec un médecin référent du VIH pédiatre ou adulte. En cas de doute, il faut prendre en considération le risque maximum dans un

premier temps, quitte à stopper le traitement dans un deuxième temps. La prise en charge doit associer aussi un dépistage des autres maladies sexuellement transmissibles (syphilis, chlamydia, gonocoque) ainsi qu'une contraception le cas échéant.

### Exposition sexuelle hors agression

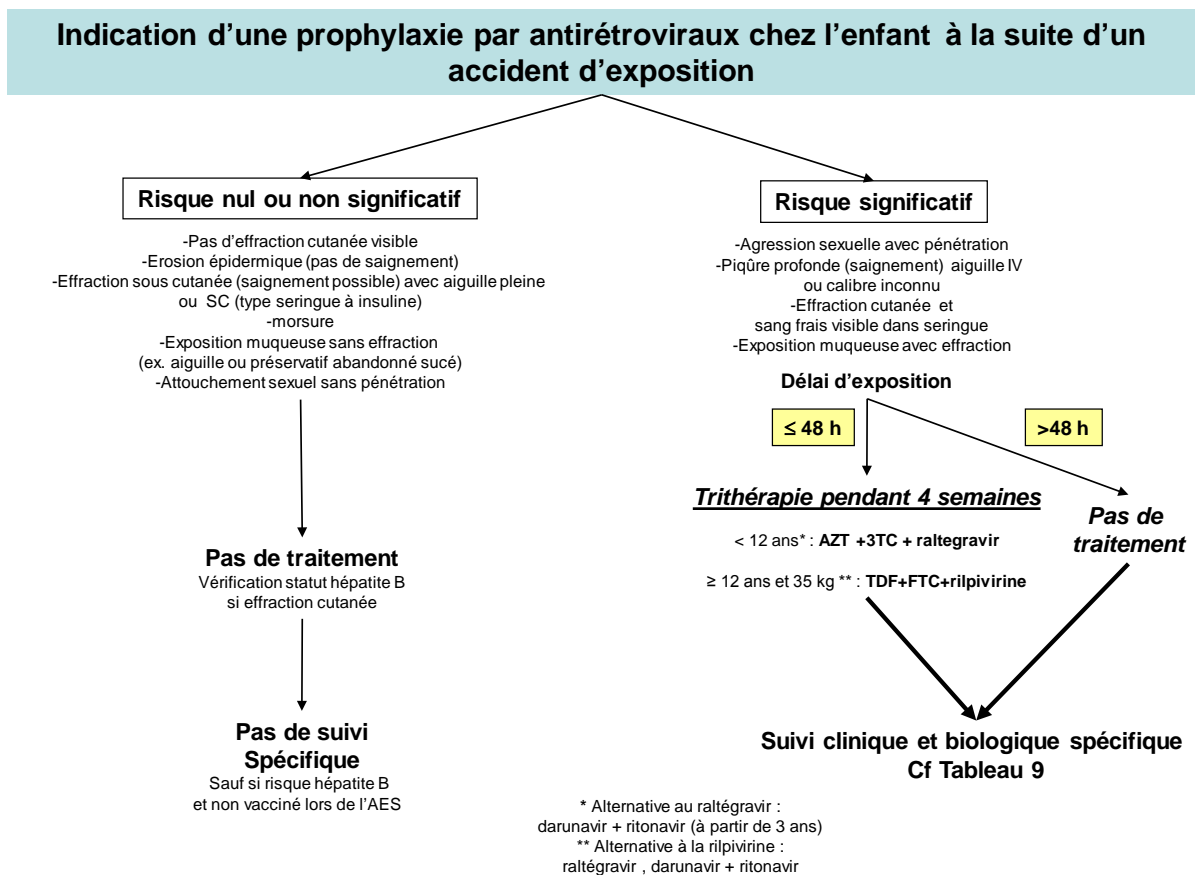
Dans un contexte différent, une prophylaxie post-exposition peut être proposée à l'adolescent après un rapport sexuel non protégé avec un partenaire connu infecté par le VIH et avec une charge virale détectable ou présentant des facteurs de risque significatifs (usage de drogues, origine d'un pays de forte endémie, relation sexuelle avec une tierce personne elle-même infectée). Cette situation doit être prise en charge de la même façon que chez l'adulte (se reporter ci-dessus). Une spécificité concerne la situation des adolescents mineurs ne souhaitant pas informer leurs parents: s'il est possible de prescrire un traitement à un mineur sans autorisation parentale sur présentation d'une carte d'assuré social, le remboursement de la prise en charge et en particulier des ARV figurera sur le relevé du ou des parents dont il est ayant droit. Seuls des « agréments » hospitaliers locaux permettent de contourner cette difficulté. Le suivi biologique peut se faire dans les CEGIDD.

### Modalités du TPE et choix des molécules

Un risque nul ou non significatif permet l'abstention thérapeutique. Un risque significatif est très rarement observé (excepté dans le cadre des agressions sexuelles) ; il impose une prophylaxie par trithérapie comportant deux INTI et un troisième agent (Cf. figure 1). La réévaluation 24 à 48 h plus tard peut permettre l'interruption d'un traitement.

Les molécules antirétrovirales pouvant avoir une toxicité immédiate (même rare) sont à éviter dans ce contexte : névirapine (hépatotoxicité, rash), efavirenz (syndrome neurosensoriel), abacavir (rash).

Figure 1 : schéma récapitulatif de la conduite à tenir en cas d'AES chez l'enfant





### **Choix du traitement avant 12 ans**

Pour les INTI l'association zidovudine + lamivudine sera privilégiée. Concernant le 3ème agent, le raltegravir sera choisi préférentiellement avant 12 ans, compte tenu de l'existence de formes galéniques pédiatriques adaptées, de données pharmacocinétiques disponibles chez l'enfant d'âge  $\geq$  4 semaines et de sa tolérance clinique (à la différence des alternatives disponibles chez le jeune enfant dont l'acceptabilité des formes galéniques et/ou la tolérance clinique est souvent médiocre). Les IP/r pourront être discutés en alternative, en privilégiant l'association darunavir/r compte tenu de sa meilleure tolérance clinique par rapport au lopinavir/r et à l'atazanavir/r. Chez le jeune enfant, le darunavir est disponible à partir de l'âge de 3 ans en solution buvable, mais nécessite la co-administration de sachets de ritonavir pour lesquels le recul en termes d'acceptabilité et de facilité d'utilisation est limité.

### **Choix du traitement à partir de l'âge de 12 ans**

Concernant les INTI, l'association ténofovir DF+ emtricitabine, disponible en une prise quotidienne, sera privilégiée chez les adolescents d'âge  $\geq$  12 ans et de poids  $\geq$  35kg. Concernant le 3ème agent, à partir de l'âge de 12 ans et d'un poids  $\geq$  35 kg, le choix préférentiel sera la rilpivirine pour les mêmes raisons que celles détaillées pour les patients adultes. Elle sera proposée en association avec la combinaison ténofovirDF/emtricitabine, sous forme d'un comprimé unique chez les adolescents capables de l'ingérer ou, si ce n'est pas le cas, de 2 comprimés séparés (1 comprimé de ténofovir DF/emtricitabine + 1 comprimé de rilpivirine) en une prise quotidienne. Les alternatives à la rilpivirine seront le raltegravir (en 2 prises quotidiennes), ou l'association darunavir/r. L'interaction potentielle du darunavir/r avec un contraceptif doit alors être prise en compte.

Il est à noter que l'AMM en France pour la combinaison de ténofovirDF/ emtricitabine/ rilpivirine se situe à 18 ans mais qu'elle a été approuvée par la FDA à partir de 12 ans et 35 kg et que la rilpivirine a une AMM à partir de 12 ans.

Comme chez l'adulte, les données sont à ce jour insuffisantes pour préconiser le ténofovir alafénamide (TAF) dans l'indication du traitement post-exposition bien que l'association en un comprimé comportant cette molécule ait l'AMM à partir de 12 ans et 35 kg. Un essai prospectif national est en cours à ce titre.

Si le sujet source est une personne vivant avec le VIH susceptible de transmettre un virus résistant, un choix différent est nécessaire. Un avis spécialisé auprès du médecin référent de la personne traitée est alors recommandé. Si l'option du traitement est retenue, le délai entre l'exposition potentielle et le début du traitement doit être le plus bref possible. Le délai au-delà duquel un traitement serait inutile n'est pas connu, mais estimé à 48 heures. La durée du traitement est fixée à 4 semaines. Le traitement doit être débuté aux urgences à partir d'un stock de médicaments disponible à cet effet. Le suivi clinique et biologique est résumé dans la **figure 1**. La prévention de l'hépatite B et du tétanos par la vaccination doit être effectuée si l'enfant n'est pas déjà vacciné.

**Tableau 8 : Posologie des antirétroviraux utilisés dans les AES chez l'enfant**

Molécules	Formulations disponibles	Âge minimal dans l'AMM	Posologie* Adaptée selon l'âge, le poids ou la surface corporelle de l'enfant	Remarques**
Zidovudine (AZT) Rétrovir®	Sirap 10 mg/ml  Gélule à 100 mg ou 250 mg Comprimé à 300 mg	3 mois	<b>En sirap :</b> 4-8 kg : 12 mg/kg x 2/j 9-29 kg : 9 mg/kg x 2/j (maxi 300 mg x2/j)  <b>En gélules/comprimés :</b> 8-13 kg : 1 gél. 100 mg x 2/j 14-21 kg : 1 gél. 100 mg matin + 2 gél. 100 mg soir 22-29 kg : 2 gél. 100 mg x 2/j >30 kg : 1 gél. 250 ou 1 cp 300 mg x 2/j	Prise pendant le repas Troubles digestifs, céphalées, hémato-toxicité
Lamivudine (3TC) Epiriv® ou Générique	Sirap 10 mg/ml Comprimé à 150 ou 300 mg	3 mois	<b>En sirap :</b> 3 mois - 12 ans : 4 mg/kg x 2/j (maxi 150 mg x 2/j)  <b>En comprimés :</b> 14-21 kg : ½ cp à 150 mg x 2/j 21-30 kg : ½ cp à 150 mg matin + 1 cp à 150 mg soir >30 kg : 1 cp à 150 mg x 2/j	Prise pendant le repas Effets secondaires limités
Zidovudine + lamivudine Combivir® ou Générique	Comprimé à 300/150 mg	12 ans	14-21 kg : ½ cp x 2/j 21-30 kg : ½ cp matin + 1 cp soir >30 kg : 1 cp x 2/j	Prise pendant le repas ½ cp possible dès 20 kg
Ténofovir disoproxil (TDF)+ emtricitabine (FTC) Truvada® ou Générique	Comprimé à 200/245 mg	18 ans FDA : à partir de 35 kg	> 15 ans – Idem adulte 1 cp/j	Prise pendant le repas Éliminer insuffisance rénale+++ Possibilité : d'asthénie, céphalées, nausées, diarrhée
Raltégravir (RAL) Isentress®	Granulés pour suspension buvable 20mg/ml Comprimé à croquer (sécables) 25, 100mg Comprimé pelliculé 400mg	4 semaines	<b>Granulés pour suspension buvable</b> (enfant <12 ans) : 3-4 kg : 1ml x2/j 4-6kg : 1.5ml x2/j 6-8kg : 2ml x2/j 8-11kg :3ml x2/j 11-14kg : 4ml x2/j 14-20kg : 5ml x2/j  <b>En comprimés à croquer</b> (enfant < 12 ans): 11-14kg : 75mg x2/j 14-20kg : 100mg x2/j 20-28kg : 150mg x2/j 28-40kg : 200mg x2/j ≥ 40kg : 300mg x2/j  <b>En comprimés pelliculés</b> (enfant de poids ≥ 25kg) : 1 cp de 400mg x2/j  Attention ! Il n'existe pas de bioéquivalence de dose entre les granulés pour suspension buvable, les comprimés à croquer et les comprimés pelliculés.	Effets secondaires à surveiller : Eruption cutanée évolution possible vers un syndrome de Stevens-Johnson ou autre éruption sévère Possibilité de nausées, diarrhées, céphalées, troubles du sommeil, fièvre, atteinte musculaire

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) chez l'adulte et l'enfant (septembre 2017)

Molécules	Formulations disponibles	Âge minimal dans l'AMM	Posologie* Adaptée selon l'âge, le poids ou la surface corporelle de l'enfant	Remarques**
Darunavir DRV Prezista®	Suspension buvable 100mg/ml Comprimés 75, 150, 400, 600, 800mg	3 ans (≥ 15 kgs)	<b>En suspension buvable :</b> 15- < 30 kg : 600mg (6ml) x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir 30- <40 kg : 675mg (6,8ml) x 1/j + 100 mg x 1 de ritonavir >40 kg : 800mg (8 ml) x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir <b>ou comprimés</b> 15- < 30 kg : 600mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir 30- <40 kg : 675mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir >40 kg : 800mg x 1/j + 100mg x 1 de ritonavir	Prise pendant le repas Effets secondaires à surveiller : Eruption cutanée Possibilité de nausées, diarrhée, céphalées, cytolyse hépatique
Ritonavir (rtv) Norvir®	Poudre pour suspension buvable 100 mg/sachet Comprimé 100 mg	2 ans	Utilisation comme « boost » à 100 mg/j avec le darunavir (Cf. darunavir)	Nombreuses interactions médicamenteuses
Rilpivirine (RLP) Edurant®	Comprimé 25 mg	12 ans	1 cp/j	Prise avec de la nourriture Effets secondaires à surveiller : éruption cutanée Possibilité de dépression, céphalées, troubles du sommeil, cytolyse hépatique
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir Eviplera®	Comprimé 25/200/245mg	18 ans FDA : 12 ans et 35 kg	1 cp/j	Prise avec de la nourriture

\*Ne jamais dépasser la dose adulte.

\*\*En cas de mauvaise tolérance du traitement : un avis spécialisé est nécessaire.

## Suivi biologique d'un AES pédiatrique

Il est très proche de celui de l'adulte et résumé tableau 9.

**Tableau 9** : Suivi biologique en cas d'exposition au sang en pédiatrie

<b>J1-J7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie VHC</li> <li>- Anti-HBs si vacciné et titre Ac inconnu ou Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs si non-vacciné</li> <li>- ALAT</li> </ul> <p><u>Si TPE instauré :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS (si TPE incluant de la zidovudine)</li> <li>- créatinine</li> <li>- test de grossesse le cas échéant</li> </ul>
<b>S2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS (si TPE incluant de la zidovudine)</li> <li>- créatinine (si TPE incluant du ténofovir)</li> </ul>
<b>S 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- ALAT et ARN VHC (si ARN VHC+ chez sujet source)</li> <li>- Sérologie syphilis, PCR chlamydia et gonocoque <u>si exposition sexuelle</u>)</li> <li>- NFS (<u>si TPE incluant de la zidovudine</u>)</li> </ul>
<b>S 12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH (<u>si TPE</u>)</li> <li>- Sérologie VHC</li> <li>- Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs si absence d'immunité de la personne exposée et sujet source Ag HBs+ ou de statut inconnu</li> </ul>

## *Points forts*

- En cas d'accident d'exposition sexuelle, le risque de contamination par le VIH est d'autant plus élevé que la personne exposée est en situation réceptive et que la charge virale du patient source est élevée.
- À l'inverse, le risque de contamination par un patient traité et ayant une charge virale indétectable contrôlée à plusieurs reprises, est quasi nul.
- L'évaluation du risque semble difficile pour certains professionnels, notamment des SAU. Des situations de jugements sur l'orientation sexuelle et/ou les pratiques sexuelles sont rapportées lors du recours au TPE, constituant autant de freins dans le recours à ce dispositif.
- Une consultation pour TPE est une occasion d'orienter, si nécessaire, vers une consultation PrEP.
- Les choix préférentiels de TPE prennent en compte les dernières générations d'ARV, bien tolérés et d'administration simple.

## *Le groupe d'experts recommande :*

- de poursuivre les efforts de prévention des accidents exposant au sang en milieu de soins par l'application des précautions standard et la mise à disposition de matériel sécurisé (AII) ;
- de mettre en place des formations en lien avec les COREVIH, auprès des SAU et des CEGIDD, pour mettre à jour les connaissances sur la prise en charge des AES et des publics les plus exposés ;
- de cibler les prescriptions de TPE tant chez l'adulte que chez l'enfant pour les expositions à risque élevé de transmission (BII) ;
- d'instaurer le TPE le plus rapidement possible. Il est inutile de prescrire un TPE au-delà de 48 h après l'AES (BIII)
- de mettre à disposition dans les services spécialisés et les SAU adultes et enfants des kits de trois à quatre jours d'ARV, afin de pouvoir débuter un TPE sans délai ;
- que les personnels des CEGIDD extra-hospitaliers soient autorisés à prescrire le TPE.
- de diversifier les points d'accès au TPE en autorisant la délivrance des kits thérapeutiques d'urgence par des acteurs impliqués dans les actions de proximité (paramédicaux, acteurs du dépistage communautaire) afin de rapprocher le dispositif des prises de risque ;
- d'inscrire à la nomenclature des actes remboursés par l'assurance maladie la PCR gonocoque, non effectif en juin 2017, ce qui peut être un frein à sa réalisation dans ses indications ciblées ;
- de prescrire préférentiellement une association d'ARV comportant ténofovir DF et emtricitabine associés à la rilpivirine ;
- une durée de TPE de 4 semaines ;
- chez l'enfant, de prescrire préférentiellement une association d'ARV incluant 2 INTI (ZDV+3TC si âge < 12 ans, TDF/FTC si âge ≥ 12 ans) et un 3<sup>ème</sup> agent (RAL si âge < 12 ans, RPV si âge ≥ 12 ans) ;
- d'informer les femmes sous TPE de la moindre efficacité des contraceptifs oraux en cas de TPE comportant du ritonavir ou du cobicistat (BIII), et de préconiser l'utilisation systématique du préservatif pour les femmes et les hommes jusqu'aux résultats sérologiques ;
- de vacciner contre le VHB les personnes exposées et non immunisées (BII) ; lorsque le TPE comporte du ténofovir DF (actif sur le VHB), il permet de s'abstenir de l'administration d'Ig spécifiques, sauf lorsque la personne source est connue comme infectée par le VHB avec virémie positive ;
- de modifier l'arrêté réglementant le suivi des AES professionnels afin de diminuer la longueur du suivi chez les personnes ne recevant pas de traitement ARV ;
- d'assurer de façon raccourci (12 semaines), simplifié et harmonisé, les suivis biologiques des sujets exposés vis-à-vis des trois virus potentiellement concernés, qu'il y ait ou non TPE ;
- d'informer les soignants qui vont effectuer un séjour professionnel en pays de forte endémie VIH sur la prévention et la gestion d'un AES. L'immunité anti-VHB doit être vérifiée avant le départ, un dépistage du VIH et du VHC peut être proposé. En cas d'exposition, l'employeur de la personne exposée, ou l'organisme auquel cette personne est rattachée, doit fournir le TPE (BIII).



## Références

1. ROUVEIX E, BOUVET E, VERNAT F, ET AL. PRISE EN CHARGE DES EXPOSITIONS ACCIDENTELLES AU VIH : RAPPORT D'ACTIVITE 2011 DES COREVIH. MED MAL INFECT 2014;44:112-116.
2. ROUVEIX E, MARIGOT-OUT TANDY D, HAMET G, ET AL. VERS UNE AMELIORATION DU RECUEIL DES EXPOSITIONS ACCIDENTELLES A RISQUE VIRAL PAR LES COREVIH ? JN1 BORDEAUX, 11-13 JUIN 2014, POSTER P-02.
3. GANTNER P, TREGER M, DE MISCAULT C, ET AL. PREDICTORS OF STANDARD FOLLOW-UP COMPLETION AFTER SEXUAL EXPOSURE TO HIV : FIVE-YEAR RETROSPECTIVE ANALYSIS IN A FRENCH HIV-INFECTION CARE CENTER. PLOS ONE 2015;10(12):E0145440.
4. CASALINO E, CHOQUET C, LELEU A, ET AL. TRENDS IN CONDOM USE AND RISK BEHAVIORS AFTER SEXUAL EXPOSURE TO HIV: A SEVEN-YEAR OBSERVATIONAL STUDY. PLOS ONE 2014;9(8):E104350.
5. CHARPENTIER N, QUATREMER G, MABIRE X, ET AL. FREINS ET LEVIERS DE LA PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT POST-EXPOSITION AU VIH. SANTE PUBLIQUE 2016 ;28 :791-799.
6. PATEL P, BORKOWF CB, BROOKS JT, ET AL. ESTIMATING PER-ACT HIV TRANSMISSION RISK : A SYSTEMATIC REVIEW. AIDS 2014;28:1509-1519.
7. AUVERT B, TALJAARD D, LAGARDE E ET AL. RANDOMIZED, CONTROLLED INTERVENTION TRIAL OF MALE CIRCUMCISION FOR REDUCTION OF HIV INFECTION RISK : THE ANRS 1265 TRIAL. PLOS MED 2005 ; 2 : E298.
8. VERNAZZA PB, HIRSCHEL B, BERNASCONI E ET AL. LES PERSONNES SEROPOSITIVES NE SOUFFRANT D'AUCUNE AUTRE MST ET SUIVANT UN TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL EFFICACE NE TRANSMETTENT PAS LE VIH PAR VOIE SEXUELLE. BULL MED SUISSES 2008 ; 89 : 165-169.
9. COHEN MS, CHEN YQ, MCCAULEY M ET AL. PREVENTION OF HIV-1 INFECTION WITH EARLY ANTIRETROVIRAL THERAPY. N ENGL J MED 2011 ; 365 : 493-505.
10. DONNELL D, BAETEN JM, KIARIE J ET AL. HETEROSEXUAL HIV-1 TRANSMISSION AFTER INITIATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY : A PROSPECTIVE COHORT ANALYSIS. LANCET 2010 ; 375 : 2092-2098.
11. LOUTFY MR, WU W, LETCHUMANAN M ET AL. SYSTEMATIC REVIEW OF HIV TRANSMISSION BETWEEN HETEROSEXUAL SERODISCORDANT COUPLES WHERE THE HIV-POSITIVE PARTNER IS FULLY SUPPRESSED ON ANTIRETROVIRAL THERAPY. PLOS ONE 2013 ; 8 : E55747.
12. RODGER AJ, CAMBIANO V, BRUUN T, ET AL. SEXUAL ACTIVITY WITHOUT CONDOMS AND RISK OF HIV TRANSMISSION IN SERODIFFERENT COUPLES WHEN THE HIV-POSITIVE PARTNER IS USING SUPPRESSIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY. JAMA 2016;316:171-181.
13. TERRAULT NA, DODGE JL, MURPHY EL ET AL. SEXUAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS AMONG MONOGAMOUS HETEROSEXUAL COUPLES : THE HCV PARTNERS STUDY. HEPATOLOGY. 2013 ; 57(3) : 881-889.
14. LARSEN C, CHAIX ML, LE STRAT Y ET AL. GAINING GREATER INSIGHT INTO HCV EMERGENCE IN HIV-INFECTED MEN WHO HAVE SEX WITH MEN : THE HEPAIG STUDY. PLOS ONE 2011, 6 : E29322.
15. SUPERVIE V. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES VIH RECENTES EN FRANCE. XVIIEME CONGRES DE LA SFLS, MONTPELLIER, 6-7 OCTOBRE 2016.
16. FOSTER R, MCALLISTER J, READ TR, ET AL. SINGLE-TABLET EMTRICITABINE-RILPIVIRINE-TENOFOVIR AS HIV POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN. CLIN INFECT DIS. 2015;61:1336-41.
17. FÄTKENHEUER G, JESSEN H, STOEHR A, ET AL. PEPDAR: A RANDOMIZED PROSPECTIVE NONINFERIORITY STUDY OF RITONAVIR-BOOSTED DARUNAVIR FOR HIV POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS. HIV MED 2016;17:453-459.
18. MAYER KH, MIMIAGA MJ, GELMAN M. RALTEGRAVIR, TENOFOVIR DF, AND EMTRICITABINE FOR POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS TO PREVENT THE SEXUAL TRANSMISSION OF HIV : SAFETY, TOLERABILITY, AND ADHERENCE. J AIDS 2012 ; 59 : 354-359.
19. LEAL L, LEÓN A, TORRES B, ET AL. A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING RITONAVIR-BOOSTED LOPINAVIR VERSUS RALTEGRAVIR EACH WITH TENOFOVIR PLUS EMTRICITABINE FOR POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION. J ANTIMICROB CHEMOTHER. 2016;71:1987-1993.
20. MCALLISTER J, READ P, MCNULTY A, ET AL. RALTEGRAVIR-EMTRICITABINE-TENOFOVIR AS HIV NONOCCUPATIONAL POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN: SAFETY, TOLERABILITY AND ADHERENCE. HIV MED. 2014;15:13-22.
21. ROUVEIX E, GREFFE S, BEAUCHET A, ET AL. TOLERANCE DE L'ASSOCIATION TENOFOVIR/EMTRICITABINE/COBICISTAT/ELVITEGRAVIR EN TRAITEMENT APRES EXPOSITION A RISQUE DE TRANSMISSION VIRALE (TPE). 17EMES JN1, LILLE, 7-9 JUIN 2016, COL03-03

22. MCALLISTER J, TOWNS JM, MCNULTY A, ET AL. DOLUTEGRAVIR WITH TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE – EMTRICITABINE AS HIV POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS IN GAY AND BISEXUAL MEN. AIDS 2017 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001447.
23. ESHLEMAN SH, HUSNIK M, HUDELSON S ET AL. ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE, HIV-1 TROPISM, AND HIV-1 SUBTYPE AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN WITH RECENT HIV-1 INFECTION. AIDS 2007 ; 21 : 1165-1174.
24. SHEPHERD JC, JACOBSON LP, QIAO W ET AL. EMERGENCE AND PERSISTENCE OF CXCR4-TROPIC HIV-1 IN A POPULATION OF MEN FROM THE MULTICENTER AIDS COHORT STUDY. J INFECT DIS 2008 ; 198 : 1104-1112.
25. RAYMOND S, DELOBEL P, MAVIGNER M ET AL. CXCR4-USING VIRUSES IN PLASMA AND PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS DURING PRIMARY HIV-1 INFECTION AND IMPACT ON DISEASE PROGRESSION. AIDS 2010 ; 24 : 2305-2312.
26. TSAI CC, EMAU P, FOLLIS KE, ET AL. EFFECTIVENESS OF POSTINOCULATION (R)-9-(2 PHOSPHONYLMETHOXYPROPYL) ADENINE TREATMENT FOR PREVENTION OF PERSISTENT SIMIAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS SIV<sub>MNE</sub> INFECTION DEPENDS CRITICALLY ON TIMING OF INITIATION AND DURATION OF TREATMENT. J VIROL 1998;72:4265-4273.
27. GUIDE POUR L'IMMUNISATION EN POST-EXPOSITION : VACCINATION ET IMMUNOGLOBULINES.  
[HTTP://WWW.HCSP.FR/EXPLORE.CGI/AVISRAPPORTSDOMAIN?CLEFR=548](http://www.hcsp.fr/EXPLORE.CGI/AVISRAPPORTSDOMAIN?CLEFR=548)
28. LEE C, GONG Y, BROK E ET AL. EFFECT OF HEPATITIS B IMMUNISATION IN NEWBORN INFANTS OF MOTHERS POSITIVE FOR HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN : SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. BMJ 2006 ; 332 : 328-337.
29. GATANAGA H, HAYASHIDA T, TANUMA J ET AL. PROPHYLACTIC EFFECT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON HEPATITIS B VIRUS INFECTION ? CLIN INFECT DIS 2013 ; 56 : 1812-1819.
30. HEUFT MM, HOUBA SM, VAN DER BERK GEL, ET AL. PROTECTIVE EFFECT OF HEPATITIS B VIRUS-ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY AGAINST PRIMARY HEPATITIS B VIRUS INFECTION. AIDS 2014;28:999-1005.
31. SHILAIH M, MARZEL A, SCHERRER AU, ET AL. DUALY ACTIVE HIV/HBV ANTIRETROVIRALS PROTECT AGAINST INCIDENT HEPATITIS B INFECTIONS: POTENTIAL FOR PROPHYLAXIS. J INFECT DIS 2016;214:599-606.
32. MITCHELL SJ, ENGELMAN J, KENT CK ET AL. AZITHROMYCIN-RESISTANT SYPHILIS INFECTION : SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, 2000– 2004. CLIN INFECT DIS 2006 ; 42 : 337-345.
33. NEISSERIA GONORRHOEAE WITH REDUCED SUSCEPTIBILITY TO AZITHROMYCIN, SAN DIEGO COUNTY, CALIFORNIA, 2009  
[WWW.CDC.GOV/MMWR/PREVIEW/MMWRHTML/MM6018A2.HTM?S\\_CID=MM6018A2\\_W](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6018a2.htm?s_cid=mm6018a2_w)
34. STRATEGIES DE DEPISTAGE BIOLOGIQUE DES HEPATITES VIRALES B ET C.  
[HTTP://WWW.HAS-SANTE.FR/PORTAIL/JCMS/C\\_1050355/FR/STRATEGIES-DE-DEPISTAGE-BIOLOGIQUE-DES-HEPATITES-VIRALES-B-ET-C](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c)
35. GOULET V, DE BARBEYRAC B, RAHERISON S, , ET AL. ENQUETE NATIONALE DE PREVALENCE DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS (VOLET NATCHLA DE L'ENQUETE CSF 2006). À QUELLES PERSONNES PROPOSER UN DEPISTAGE ? BULL EPIDEMIOLOGIE HEBDO 2011;(12):160-4.
36. HAMLYN E, MCALLISTER J, WINSTON A ET AL. IS SCREENING FOR SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN WHO RECEIVE NON-OCCUPATIONAL HIV POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS WORTHWHILE ? SEX TRANSM INFECT 2006 ; 82 : 21-23.
37. SURVEILLANCE DES ACCIDENTS AVEC EXPOSITION AU SANG DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE FRANÇAIS. RESEAU AES-RAISIN, FRANCE – RESULTATS 2013-2014.  
[HTTP://WWW.INVS.SANTE.FR/PUBLICATIONS-ET-OUTILS/RAPPORTS-ET-SYNTHESES/MALADIES-INFECTIEUSES/2016/SURVEILLANCE-DES-ACCIDENTS-AVEC-EXPOSITION-AU-SANG-DANS-LES-ETABLISSEMENTS-DE-SANTE-FRANCAIS](http://www.invs.sante.fr/publications-et-outils/rapports-et-syntheses/maladies-infectieuses/2016/surveillance-des-accidents-avec-exposition-au-sang-dans-les-etablissements-de-sante-francais)
38. CAMBON-LALANNE C, LE BEL J, CIOTTI C ET AL. CABIPIC : RISQUES D'ACCIDENTS D'EXPOSITION AU SANG ET COUVERTURES VACCINALES DES MEDECINS LIBERAUX EN REGION PARISIENNE EN 2011. BULL EPIDEMIOLOGIE HEBDO 2012(38) : 421-424.
39. LOT F. RISQUE INFECTIEUX ET CONDUITE A TENIR POST-AES.  
[HTTP://WWW.INVS.SANTE.FR/%20FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/MALADIES-INFECTIEUSES/HEPATITES-VIRALES/HEPATITES-VIRALES-GENERALITES/SURVEILLANCE-DES-POPULATIONS](http://www.invs.sante.fr/%20FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/MALADIES-INFECTIEUSES/HEPATITES-VIRALES/HEPATITES-VIRALES-GENERALITES/SURVEILLANCE-DES-POPULATIONS)
40. LOT F, DESENCLOS JC. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA TRANSMISSION SOIGNANT/SOIGNE – RISQUE LIÉ AU VIH, VHC ET VHB. HYGIÈNES 2003 ; 11 : 96-100.
41. SHARAFELDIN E, SOONAWALA D, VANDENBROUCKE JP ET AL. HEALTH RISKS ENCOUNTERED BY DUTCH MEDICAL STUDENTS DURING AN ELECTIVE IN THE TROPICS AND THE QUALITY AND COMPREHENSIVENESS OF PRE-AND POST-TRAVEL CARE. BMC MEDICAL EDUCATION 2010; 10 : 89.

42. MOHAN S, SARFATY S, HAMER DH. HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR MEDICAL TRAINEES ON INTERNATIONAL ROTATIONS. J TRAVEL MED 2010 ; 17 : 264-268.
43. STACEY K, SELLERS L, BARRETT S. EDUCATION PROVIDED TO OUTGOING UK MEDICAL ELECTIVE STUDENTS REGARDING HIV RISK AND POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS. INT J STD AIDS 2012 ; 23 : 772-774.
44. BAMFORD A, TUDOR-WILLIAMS G, FOSTER C. POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS GUIDELINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS POTENTIALLY EXPOSED TO HIV. ARCH DIS CHILD 2017 ; 102: 78-83.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **septembre 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Initiation d'un premier  
traitement antirétroviral  
(avril 2018)



## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « *Traitement antirétroviral* »**

*Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Personne auditionnée**

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

Les parties surlignées du texte sont celles qui ont été modifiées ou ajoutées en avril 2018 à la précédente version du chapitre (octobre 2017).

## Objectifs du traitement antirétroviral

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

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

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

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

## Initiation d'un premier traitement antirétroviral

### Personnes asymptomatiques

La décision d'initier un traitement ARV chez une personne asymptomatique tient compte des bénéfices apportés par le contrôle de la réplication virale sur la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH et sur la réduction majeure du risque de transmission du VIH.

#### **Bénéfices sur la morbi-mortalité**

Plusieurs études de cohortes (2-5) ont montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de progression vers le stade sida de l'initiation d'un traitement ARV à un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> par rapport à un nombre de CD4 < 350 CD4/mm<sup>3</sup>. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, un bénéfice sur la mortalité ou la progression clinique avait été suggéré dans certaines cohortes (2) mais pas dans d'autres (3;5). L'impact du traitement ARV chez les PVVIH ayant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> a été évalué par l'essai international START, qui a comparé chez des personnes asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup> l'instauration du premier traitement ARV immédiatement, ou après baisse des CD4 à moins de 350/mm<sup>3</sup>. Cet essai a été prématurément interrompu à la demande du comité indépendant de surveillance en 2015, après un suivi médian de 3 ans chez 4685 patients, en raison d'un bénéfice net du traitement ARV précoce sur le critère principal composite (tout événement grave, lié ou non au sida, ou décès), avec une diminution du risque de 57 % (hazard ratio 0,43; IC95 % 0,3-0,62; P<0,001) (6).

L'essai TEMPRANO ARNS, conduit dans 9 sites à Abidjan entre 2008 et 2012, a abouti à des conclusions similaires (7). Cet essai a inclus 2056 patients ne présentant pas de critère d'initiation d'un traitement ARV selon les recommandations OMS en cours, avec des CD4 < 800/mm<sup>3</sup>. Les PVVIH randomisés dans le bras 'traitement ARV immédiat' avaient un risque réduit de développer un des événements du critère principal composite (SIDA, cancer non-SIDA, infection bactérienne invasive ou décès, dans les 30 mois suivant l'inclusion), par rapport aux PVVIH randomisés dans le bras "initiation du traitement ARV selon les recommandations de l'OMS", avec un risque relatif de 0,56 (IC95 % : 0,41-0,76). Le bénéfice du traitement ARV immédiat était également démontré dans la sous-population des patients inclus avec un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, avec un risque relatif de 0,56 (IC95 % : 0,33-0,94).

Au décours de la publication de ces 2 essais, l'OMS a publié de nouvelles recommandations précisant que "toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic" (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>).

Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, d'un rapport CD4/CD8 > 1, préservation du nombre de lymphocytes CD4 mémoire central, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti-VIH, réduction de la fibrose des tissus

lymphoïdes (8-10). Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs (en particulier le CD14 soluble) ont été associés de façon indépendante à la mortalité (11).

### **Réduction du risque de transmission du VIH**

Le traitement ARV constitue un moyen performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous traitement ARV. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté était de 92 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 43 % – 99,8 %) (12).

Dans l'essai HPTN 052, conduit chez 1 763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de CD4 compris entre 350 et 500 /mm<sup>3</sup> chez le conjoint séropositif), les conjoints vivant avec le VIH étaient randomisés pour débiter un traitement ARV dès la randomisation ou après diminution du nombre de CD4 sous le seuil d'initiation du traitement ARV ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de suivi dans l'essai de 1,7 an en raison de la démonstration d'une réduction de 96 % du risque de transmission du VIH au conjoint (IC95 %: 73 %-99 %) (13).

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

### **Inconvénients potentiels d'une initiation précoce du traitement ARV**

Les médicaments antirétroviraux actuellement disponibles permettent presque toujours de construire un traitement simple et bien supporté. Il faut cependant prendre en compte les risques d'un défaut d'observance d'un traitement ARV précoce dont les bénéfices seraient mal perçus, avec l'exposition des patients à un contrôle imparfait de leur répllication virale et donc à un risque d'émergence de virus résistants, qui compromettrait certaines options thérapeutiques futures.

### **En conclusion**

- **Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est > 500 /mm<sup>3</sup> (AI).**
- L'initiation précoce du traitement ARV, quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (**BII**), réduction du risque de transmission du VIH (**AI**). Le patient doit être informé de ces bénéfices.
- Lorsque le niveau de CD4 est > 500/mm<sup>3</sup> et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

## **Diagnostic au moment de la primo-infection**

Des données récentes incitent à recommander l'initiation rapide (au mieux dans les 24-48 heures) du traitement au cours de la primo-infection (définie soit par une sérologie VIH négative associée à un ARN-VIH positif, soit par une sérologie positive avec un Western-blot négatif ou incomplet ( $\leq 1$  anticorps) (**AII**). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques, mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)). En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté. La prise en charge de la primo-infection fait l'objet d'un chapitre spécifique dans ce rapport (Cf. [chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)).

## **Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml)**

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

Moins de 1 % des personnes vivant avec VIH-1 ont un contrôle spontané et prolongé de la réplication virale (« HIV controllers »). Le plus souvent, ce contrôle virologique s'accompagne du maintien prolongé d'un nombre élevé de CD4 (« long-term non progressors »). Il est donc nécessaire de s'assurer que le nombre de CD4 reste stable et  $> 500/\text{mm}^3$ , avant d'envisager un éventuel report de l'initiation du traitement ARV. Il est recommandé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO21 CODEX.

### **Personnes très immunodéprimées ( $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ ) sans infection opportuniste identifiée**

Il convient de débiter un traitement ARV rapidement. Chez les personnes ayant un nombre de  $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ , le pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de CD4 (**AI**) (14;15). Il est recommandé de dépister une infection opportuniste (IO) latente, pour limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) après l'initiation du traitement ARV (**AI**). Une prophylaxie des IO doit être entreprise ([Cf. chapitre « infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)).

### **Personnes présentant une infection opportuniste ou une complication liée au VIH (Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).**

Chez les patients ayant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose...), le traitement ARV doit être initié sans délai pour restaurer l'immunité spécifique contre l'agent causal (**AI/BII**).

Lorsque l'IO relève d'un traitement spécifique, la situation diffère en fonction de la nature de l'IO. Dans les infections à *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, autres virus du groupe Herpes, le traitement ARV doit être débuté dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'IO, après vérification de la tolérance du traitement spécifique de l'IO (**AI**). L'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, surtout si les CD4 sont  $< 50/\text{mm}^3$ . Ainsi, dans l'essai randomisé ACTG 5164, l'initiation rapide du traitement ARV (médiane, 12 jours ; espace interquartile [EIQ] 9-13) était associée à une diminution de 49 % du risque de décès ou de progression vers le sida par rapport à un traitement différé (médiane, 45 jours ; EIQ 41-55). Dans cette étude, alors que la réponse thérapeutique était très rapidement observée, l'incidence des IRIS était faible (7 %), probablement parce que les personnes atteintes de tuberculose étaient exclues de l'étude (16).

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

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

### **Personnes atteintes de cancers**

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

## Choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH. Le bilan paraclinique à réaliser avant l'instauration du premier traitement ARV est résumé dans le tableau 1. Le patient doit être préparé à l'initiation du traitement : information sur bénéfices et risques/inconvénients, éducation thérapeutique, recommandations hygiéno-diététiques ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)).

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

Sérologie VIH : un test ELISA de 4 <sup>e</sup> génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase] et détermination du sous-type VIH-1
Recherche de l'allèle HLA-B*5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI
Phosphorémie à jeun
Glycémie à jeun
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]
Sérologie de la syphilis
Sérologie de la toxoplasmose
test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente
Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale
Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale : <ul style="list-style-type: none"><li>- consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.</li><li>- prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et/ou pharyngé selon circonstances (absence de remboursement début 2018 du test gonocoque)</li></ul>
Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : <ul style="list-style-type: none"><li>- radio thoracique</li></ul>
Si CD4 <100/ mm <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>- dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV (si positive: PCR CMV et fond d'œil )</li></ul>

### Objectifs opérationnels du premier traitement

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

- à M1, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/ml ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/ml.



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

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient  $< 50$  copies/ml qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est  $> 5 \log$  copies/ml ou les CD4  $< 200/\text{mm}^3$ . Chez ces patients, si la CV est  $< 200$  copies/ml à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre qu'elle devienne  $< 50$  copies/ml sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire.

## Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses (Cf. [annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"](#)) sont actuellement disponibles :

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

En 2018, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3<sup>ème</sup> agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

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

- le niveau de charge virale ( $<$  ou  $>$  à 100 000 copies/ml),
- la tolérance attendue du traitement,
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- les comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose (Cf. *infra*),
- les résultats du test de résistance génotypique préthérapeutique,
- les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure (17) (A)
- aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients. Sa composition pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique (Cf. *infra*).

## Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité /tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations sur les associations préconisées le niveau de preuve I.
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (A) ou intermédiaire (B). Une recommandation de force B justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées.

Le tableau 2 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles en avril 2018. La lecture de la colonne « Commentaires » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 2 peuvent être retenues chez un patient donné, le coût du traitement doit être considéré dans la prise de décision et les associations les moins chères doivent être privilégiées. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de 1<sup>ère</sup> ligne doit être explicité et discuté avec le patient auquel il est prescrit. Le tableau 3 est destiné à éclairer le prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit.

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

**Tableau 2 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral**

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

\* Si 2 INTI sous formes génériques

Les options thérapeutiques mentionnées sont toutes recommandées avec une force de recommandation A

**Tableau 3 : Coût de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 2, classées par ordre croissant de prix (prix public ville TTC notifiés sur [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI) ; consulté en mars 2018).**

Associations recommandées - Noms commerciaux (DCI)	Coût mensuel (€)	Coût annuel (€)
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Edurant <sup>®</sup> (rilpivirine)	441,86	5 302
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Prezista <sup>®</sup> /Norvir <sup>®</sup> (darunavir/r, 800/100mgx1/j)	622,18	7 466
Odefsey <sup>®</sup> (ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine)	620,33	7 444
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Isentress <sup>®</sup> (raltégravir 2 x 600 mg en une prise/j)	732,77	8 793
Abacavir/lamivudine (Gé) + Tivicay <sup>®</sup> (dolutégravir)	764,77	9 177
TénofovirDF/emtricitabine (Gé) + Tivicay <sup>®</sup> (dolutégravir)	784,37	9 412
Genvoya <sup>®</sup> (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir /cobicistat)	881,48	10 578
Triumeq <sup>®</sup> (abacavir/lamivudine/dolutégravir)	927,74	11 133

### Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie

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

#### Association ténofovirDF/emtricitabine

Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine en association avec efavirenz (18;19). C'est l'association la plus souvent utilisée dans les essais de développement de nouveaux 3<sup>e</sup> agents (raltégravir, rilpivirine, elvitégravir/cobicistat). La néphrotoxicité du ténofovirDF peut s'exprimer par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG, calculé) et/ou une tubulopathie proximale avec protéinurie, glycosurie et hypophosphorémie. Le risque de néphrotoxicité est plus élevé chez les patients ayant une infection par le VIH à un stade avancé, une néphropathie préexistante (HIVAN en particulier) et un traitement comportant un IP/r ou le cobicistat, qui augmentent les concentrations plasmatiques de ténofovirDF (20;21). Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovirDF et de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphorémie). Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres ARV et effectuer une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min, l'utilisation du ténofovirDF nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Lorsque le DFG est ≤ 50 ml/min confirmé sur deux prélèvements consécutifs, le ténofovirDF doit être évité. S'il est utilisé, il est recommandé d'effectuer un dosage plasmatique de ténofovir et de réduire la dose en cas de concentration élevée. La

prescription du ténofovirDF devra être interrompue définitivement en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation du DFG (**AII**).

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

#### ***Le ténofovir alafénamide, nouvelle formulation de ténofovir***

Une nouvelle prodrogue du ténofovir, le ténofovir alafénamide (TAF), permet d'obtenir des concentrations intra-cellulaires lymphocytaires de ténofovir 4 fois plus élevées du métabolite actif (ténofovir diphosphate) qu'avec le TDF, ce qui permet de l'administrer à des doses plus faibles (10 ou 25 mg/j vs. 245 mg/j avec le ténofovirDF), avec en conséquence des concentrations plasmatiques de ténofovir réduites de 90 % par rapport à celles qu'on obtient avec le ténofovirDF. Plusieurs études comparant TAF et TDF dans le cadre de diverses associations d'ARV ont montré la non-infériorité de TAF par rapport à TDF en termes d'efficacité virologique et une meilleure tolérance rénale et osseuse à court terme sous TAF que sous TDF. Les essais comparant chez des patients naïfs TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat à TDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat ont en revanche montré une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL et triglycérides) sous TAF que sous TDF (Arribas JR, CROI 2017, Abs. 453).

La prescription de TAF est contre-indiquée chez l'adulte ayant une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 30 ml/mi.

L'utilisation du TAF plutôt que du TDF peut être envisagée sans précaution particulière chez les sujets ayant une infection chronique à VHB.

Deux associations fixes comportant du TAF sont commercialisées en France depuis 2017 : TAF(10mg)/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (GENVOYA<sup>®</sup>) et TAF(25mg)/emtricitabine/rilpivirine (ODEFSEY<sup>®</sup>). Leurs prix publics sont inférieurs à ceux des associations similaires à base de ténofovir DF (respectivement STRIBILD<sup>®</sup> et EVIPLERA<sup>®</sup>) amenant à ne plus retenir ces formulations parmi les combinaisons recommandées en première ligne.

#### ***Association abacavir/lamivudine***

Elle offre aussi l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 % environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les personnes porteuses de cet allèle (22). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec efavirenz, lopinavir/r, atazanavir/r et dolutégravir.

Dans l'essai ACTG 5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 n'était pas réalisée avant la mise sous traitement, abacavir/lamivudine s'est avéré moins efficace que ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes ayant une CV > 5 log copies/ml, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz (23). Chez les personnes ayant une CV < 5 log copies/ml, il n'y avait pas de différence entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz.

Dans l'essai ASSERT, abacavir/lamivudine a été comparé à ténofovirDF/emtricitabine en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique était moins bonne pour abacavir/lamivudine que pour ténofovirDF/emtricitabine (24).

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

Au total, dans l'état actuel des données disponibles, il paraît raisonnable de limiter l'utilisation de abacavir/lamivudine en initiation de traitement aux patients ayant une CV < 5 log copies/ml (sauf lorsque le 3<sup>ème</sup> agent est le dolutégravir, Cf. paragraphe avec anti-intégrases comme 3<sup>e</sup> agent). En dehors de cette situation, l'association abacavir/lamivudine constitue une alternative à l'association ténofovirDF/emtricitabine, en particulier chez les patients à risque rénal et/ou osseux.

### **Autres associations de deux INTI**

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

#### **En conclusion**

- Les associations TDF/emtricitabine, TAF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.
- Les associations TDF/emtricitabine et TAF/emtricitabine doivent être préférées à abacavir/lamivudine si la CV est  $\geq 5$  log copies/ml sauf lorsque le 3<sup>ème</sup> agent est le dolutégravir ou en cas de risque rénal pour TDF/emtricitabine.
- Lorsque la CV est  $< 5$  log copies/ml, le choix entre abacavir/lamivudine, TDF/emtricitabine ou TAF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB ou une altération de la fonction rénale.
- L'association TDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine  $< 80$  ml/min ou de risque d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est  $< 50$  ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est  $< 30$  ml/min.
- Le TAF est contre-indiqué si le DFG est  $< 30$  ml/min.
- L'association abacavir/lamivudine ne peut être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA B\*5701.

### **Le choix du 3ème agent**

#### **Trithérapie avec IP comme 3<sup>ème</sup> agent**

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite). Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement antirétroviral trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. C'est également une indication préférentielle dans l'instauration d'un premier traitement antirétroviral chez une femme enceinte ou ayant un projet de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation après l'obtention d'une charge virale  $< 50$  copies/ml et son maintien pendant au moins 6 mois (Cf. [chapitre "Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique"](#)).

#### *Darunavir/r*

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

#### *Atazanavir/r*

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'atazanavir/r dans les options préférentielles comme 3<sup>ème</sup> agent d'une première trithérapie car il est moins bien toléré que le darunavir/r, à court, moyen et long terme (ictère, tolérance rénale, risque de lithiase), et n'apporte pas de bénéfice en termes d'efficacité ou de simplicité par rapport à darunavir/r (27).

#### *En conclusion*

Il est recommandé d'utiliser darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) si on choisit un IP/r comme 3<sup>ème</sup> agent.



### **Trithérapie avec un INNTI comme 3<sup>ème</sup> agent**

L'efficacité de trithérapies avec INNTI a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Ce type de schéma a deux inconvénients principaux :

- le taux de résistance primaire aux INNTI (3 % en 2014 en primo-infection en France), qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre un tel schéma thérapeutique ;
- la faible barrière génétique du VIH vis-à-vis des INNTI, qui expose en cas de défaut d'observance ou en cas d'interaction au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. L'étravirine reste habituellement actif sur les virus ayant des mutations de résistance aux INNTI de première génération. Cependant les mutations sélectionnées par l'exposition à la rilpivirine peuvent conférer une résistance croisée à l'étravirine (mutation au codon 138 de la transcriptase inverse, Cf. [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#)).

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20 % de la population virale globale (Cf. [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#)). Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe. Cependant des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des INNTI nécessitera donc d'accorder une attention particulière à la diminution de la charge virale puis à son indétectabilité dans l'année qui suit l'instauration du traitement.

#### *Efavirenz*

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir l'efavirenz comme un choix préférentiel en tant que 3<sup>ème</sup> agent d'une première trithérapie en 2016 compte-tenu de la disponibilité de plusieurs autres choix de traitement en 1 comprimé/jour, avec des profils de tolérance plus favorables et une efficacité équivalente ou supérieure.

#### *Rilpivirine*

La rilpivirine a été évaluée à la dose de 25 mg une fois par jour dans deux essais randomisés en double aveugle contre efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine (28-30). Dans l'analyse globalisée de ces deux essais, la non-infériorité de la rilpivirine en termes d'efficacité virologique a été démontrée à 96 semaines (pourcentage de patients ayant une CV < 50 copies à 96 semaines de 76 % et 77 % respectivement sous rilpivirine et efavirenz) (30). Cependant, le taux de succès virologique était moins bon en cas de CV initiale supérieure à 5 log copies /ml et de nombre de CD4 inférieur à 200 /mm<sup>3</sup>. En cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir après échec sous rilpivirine qu'après échec sous efavirenz. En revanche, les arrêts pour effet indésirable et l'aggravation du profil lipidique étaient moins fréquents sous rilpivirine que sous efavirenz.

La rilpivirine est formulée seule et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine **et TAF/emtricitabine/rilpivirine**) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine. Cette combinaison a été évaluée dans un essai randomisé ouvert (essai STAR) contre un comprimé par jour de l'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz. Sa non-infériorité a été démontrée chez l'ensemble des patients étudiés, et même sa supériorité en cas de CV initiale inférieure à 5 log copies/ml. Le taux d'échec virologique était identique dans les deux bras mais le taux de mutations de résistance à l'échec était plus élevé dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz en cas de CV à l'inclusion > 5 log copies /ml. La tolérance clinique et biologique était meilleure sous ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que sous ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (31).

#### *En conclusion*

Si on choisit un INNTI comme 3<sup>ème</sup> agent pour l'instauration d'un premier traitement ARV, il est recommandé d'utiliser la rilpivirine, à condition que la CV avant l'initiation du traitement soit inférieure à 5 log copies/ml.

### **Trithérapie avec INI comme 3<sup>ème</sup> agent**

La réalisation d'un test génotypique incluant la recherche de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase est recommandée avant l'initiation du premier traitement antirétroviral (**AII**) et cette recherche doit être inscrite sur la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

#### *Raltégravir*

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des INI et s'administre en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz (32). La rapidité de décroissance de la charge virale était plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz (32;33). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était faible et comparable dans les 2 bras.

Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a également été comparé avec atazanavir/r (300/100 mg 1 fois par jour) et darunavir/r (800/100 1 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 1809 patients naïfs dans un essai randomisé d'équivalence sans insu pendant 96 semaines (essai ACTG 5257). Le raltégravir s'est avéré supérieur aux 2 inhibiteurs de protéase sur le critère de jugement principal composite (délai de survenue d'un échec virologique ou d'un arrêt de traitement pour intolérance). En termes d'incidence cumulée d'échecs virologiques, le raltégravir était équivalent aux deux IP/r. Les proportions d'arrêt de traitement pour intolérance étaient de 1,3 %, 5,3 % et 15,7 %, respectivement pour raltégravir, darunavir/r et atazanavir/r. Les proportions de patients ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml à S96 étaient de 80 %, 73 % et 63 %, respectivement pour raltégravir, darunavir/r, atazanavir/r (analyse ITT snapshot, arrêt de traitement = échec). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était plus élevée dans le bras raltégravir (3 %) que dans les bras darunavir/r (0,7 %) et atazanavir/r (1,5 %) (27). Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + raltégravir.

Depuis avril 2018, une nouvelle forme galénique de raltégravir en comprimés à 600 mg est commercialisée. La prise de deux comprimés de 600 mg une fois par jour permet d'obtenir des aires sous courbe de concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues avec la prise de trois comprimés de 400 mg une fois par jour ou d'un comprimé de 400 mg deux fois par jour (34). Un essai randomisé en double aveugle chez 802 patients naïfs de traitement a démontré la non-infériorité en terme de succès virologique à 48 semaines de l'administration de deux comprimés de 600 mg en une prise par jour par rapport à l'administration d'un comprimé de 400 mg deux fois par jour. La fréquence des effets indésirables était similaire pour les 2 modes d'administration (35). Le coût de traitement journalier est identique avec cette nouvelle formulation. Il est donc maintenant recommandé d'utiliser cette nouvelle forme galénique de raltégravir lorsqu'on le choisit comme troisième agent pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.

Au total, le risque de sélection de résistance en cas d'échec virologique sous un traitement comportant du raltégravir est du même ordre que celui observé en cas d'échec sous un traitement comportant un INNTI mais plus élevé que sous un traitement comportant un IP/r.

La tolérance du raltégravir est globalement bonne mais des effets indésirables graves ont été rapportés de façon rare : éruption cutanée, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, manifestations neurologiques centrales et neuropsychiatriques (36). Par contre, il a été montré dans l'essai ACTG 5257 que les effets sur le profil lipidique (37) et sur la densité minérale osseuse (38) étaient moins délétères sous raltégravir que sous IP/r. C'est l'INI pour lequel on dispose maintenant de la plus longue expérience clinique. Il n'expose à aucun risque d'interaction médicamenteuse significative.

#### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir ont été démontrées dans trois essais randomisés bien conduits. Cette association doit être administrée désormais en une prise quotidienne en utilisant la nouvelle formulation de raltégravir à 600 mg administrée à raison de deux comprimés pris simultanément (soit 1200 mg). Elle expose à un risque de sélection de mutations de résistance (tant aux INI qu'aux INTI) en cas d'échec virologique. Le groupe d'experts recommande que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne, notamment pour la gestion d'interactions médicamenteuses (exemple : co-infection tuberculose) (**BI**).

### *Elvitégravir/cobicistat*

L'elvégravir est commercialisé sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat et depuis 2017, d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvégravir/cobicistat (39). L'elvégravir dont la voie métabolique principale passe par le cytochrome P450 doit être utilisé en association avec le cobicistat, inhibiteur puissant de ce cytochrome, ce qui nécessite des précautions en termes de gestion d'interactions médicamenteuses

L'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat a été évaluée dans 2 essais randomisés, comparée à l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (40) dans l'un des essais, et à l'association ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r dans l'autre (41). Les 2 essais ont démontré la non-infériorité de ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat en termes d'efficacité virologique, jusqu'à S96 et au-delà (42-45). La fréquence de sélection de virus résistants aux INI au diagnostic de l'échec virologique était faible dans les bras elvégravir des deux essais, comparable à celle observée sous efavirenz mais plus élevée que sous atazanavir/r. La tolérance clinique de l'association était bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant diarrhée, nausées et céphalées.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, ce qui entraîne une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG (46). Cette élévation de la créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle doit être distinguée des tubulopathies induites par ténofovirDF, ce qui nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement < 35 µmol/l, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une insuffisance rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale. Il est donc indispensable d'effectuer une mesure de la créatininémie, dans le même laboratoire, immédiatement avant et 4 semaines après l'introduction d'un traitement par ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat.

Les profils d'efficacité et de tolérance de ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat sont comparables à ceux de ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz et ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r. Des effets indésirables psychiatriques (troubles du sommeil, dépression) peuvent survenir.

Une étude randomisée en double aveugle ayant comparé, chez 1733 patients naïfs, les associations ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat et TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat - sous forme d'associations fixes de 1 cp/j - a démontré la non-infériorité de l'association à base de TAF sur le critère principal, charge virale < 50 copies/mL à 48 semaines (92 % sous combinaison TAF vs. 90 % sous combinaison ténofovirDF, IC95 % de la différence, -0,7 ; +4,7 %). Sur les critères secondaires rénaux et osseux, l'association à base de TAF était significativement mieux tolérée (39) : augmentation moindre de la créatininémie (moyenne, + 0,8 vs + 1,2 mg/L; p<0,0001), fréquence moindre de protéinurie (-3 % vs +20 %; p<0,0001), et moindre diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis (-1,30 vs -2,86 %; p<0,0001) et de la hanche (-0,66 vs -2,95 %; p<0,0001). En revanche, on observait une augmentation significativement plus importante des paramètres lipidiques (cholestérol total, fractions LDL et HDL et triglycérides) sous TAF que sous TDF. Les données collectées à la semaine 96 (47) et S144 (Arribas JR, CROI 2017, Abs. 453) confirment ces résultats.

L'association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat est désormais disponible en France, à un prix inférieur à celui de ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat à laquelle elle doit donc être préférée.

### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. L'association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat a une efficacité identique, une meilleure tolérance rénale et osseuse et un coût plus faible que l'association TDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat. Elle est disponible sous forme combinée en un comprimé par jour. Les interactions médicamenteuses liées au cobicistat, l'augmentation des lipides et un recul d'utilisation encore limité en constituent les principales limites. Le groupe d'experts recommande que cette association TAF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne, à la place de l'association TDF/emtricitabine/elvégravir/cobicistat (**BI**).

### *Dolutégravir*

Le dolutégravir est un INI administré en une prise quotidienne de 50 mg sans potentialisateur pharmacologique. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans trois essais randomisés de phase 3 : SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO.

SPRING-2 comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) et raltégravir (400 mg 2 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 822 patients naïfs (48). La non-infériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48 et confirmée à S96 (49). La fréquence des effets indésirables n'était pas différente dans les 2 bras, avec 2 % d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement.

SINGLE comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) + abacavir/lamivudine avec l'association fixe de référence ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz chez 833 patients naïfs (50). La supériorité virologique de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine a été démontrée à S48 et confirmée à S144 (51). En termes de tolérance, il y a eu moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable dans le bras dolutégravir/abacavir/lamivudine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (2 % vs 10 %), et l'impact sur les paramètres du remodelage osseux était moindre (52).

FLAMINGO comparait sans insu dolutégravir (50 mg une fois par jour) et darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 484 patients naïfs (53). La supériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48. Dans le bras dolutégravir, il y a eu 2 % d'arrêt de traitement pour effet indésirable, avec moins de diarrhée et d'élévation du LDL cholestérol que dans le bras darunavir/r.

Dans aucun de ces trois essais il n'a été observé de sélection de mutations de résistance aux INI ou aux INTI dans les situations d'échec virologique (défini comme une CV > 50 copies/ml). On note toutefois qu'au cours de ces essais, la recherche de mutations a été réalisée sur des échecs définis par 1 ou 2 charges virales > 50 copies/ml et non > 500 copies/ml comme pour les essais évaluant le raltégravir et l'élvitégravir.

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10 %, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol (54). Dans les essais SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

La tolérance du dolutégravir est globalement bonne, avec moins de 2 % d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans les 3 essais pivots décrits ci-dessus. Des effets indésirables neuropsychiques (troubles du sommeil, anxiété, céphalées, vertiges et troubles de la concentration) ont été décrits avec les trois INI et sont associés à des arrêts plus fréquents de traitement pour le dolutégravir dans des études retrospectives (55;56). Les patients doivent être prévenus du risque de leur survenue.

#### *Recommandation :*

L'efficacité et la tolérance du dolutégravir en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine ont été démontrées dans 3 essais randomisés bien conduits. L'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine a l'avantage d'être administrée en une prise par jour, de ne pas nécessiter de potentialisateur pharmacologique et d'exposer à peu d'interactions médicamenteuses. Le faible recul et les effets indésirables neuropsychiques du dolutégravir en constituent les limites actuelles. Le groupe d'experts recommande que l'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**BI**).

### **Schémas autres que 2 INTI + 3<sup>ème</sup> agent**

#### **Raltégravir + Darunavir/r sans INTI en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**

Dans l'essai NEAT 01/ANRS 143 (essai randomisé de non-infériorité sans insu pendant 96 semaines), le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé avec ténofovirDF/emtricitabine à la dose de 1 comprimé par jour en association avec darunavir/r à la dose de 800/100 mg une fois par jour chez 805 malades naïfs d'antirétroviraux. La non infériorité de la bithérapie raltégravir + darunavir/r par rapport au traitement de référence a été démontrée sur le critère de jugement principal (délai de survenue d'un échec virologique ou clinique), mais en analyse



par sous-groupes, la non infériorité n'est pas retrouvée lorsque la charge virale plasmatique à l'inclusion était  $> 5 \log$  copies/ml et lorsque le nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion était  $< 200/\text{mm}^3$ . La fréquence des effets indésirables était comparable dans les 2 bras. En cas d'échec virologique, aucune mutation de résistance n'a été identifiée sous trithérapie alors que des mutations sur le gène de l'intégrase ont été sélectionnées chez 5/29 patients du bras raltégravir + darunavir/r (57;58).

*Recommandation :*

L'association raltégravir + darunavir/r en initiation de traitement antirétroviral peut constituer une alternative lorsque les INTI ne sont pas utilisables (par exemple HLA B\*5701 et insuffisance rénale).

## Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral

### Femmes

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

- S'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'efavirenz (59), du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la névirapine, et de l'absence d'expérience avec la rilpivirine en début de grossesse. Dans la classe des INI, seul le raltégravir bénéficie d'une expérience suffisante permettant son utilisation au cours de la grossesse.
- En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, il faut vérifier les interactions potentielles avec les œstroprogestatifs oraux ([Cf. annexe pharmacologique](#)), dont l'efficacité peut être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou la toxicité majorée (risque thromboembolique).

### Primo-infection

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de ténofovirDF/emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3<sup>ème</sup> agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection. On ne dispose pas de résultats d'essai avec un INI utilisé comme 3<sup>ème</sup> agent en primo-infection mais les résultats des essais réalisés chez les patients naïfs ayant une charge virale élevée peuvent être transposés dans la situation particulière de la primo-infection, conduisant à favoriser le dolutégravir comme alternative aux IP/r. Le bénéfice de schémas intensifiés a été évalué en particulier dans l'essai ANRS OPTIPRIM, qui ne montre pas de différence immunovirologique à S48 entre le bras de référence (trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine et darunavir/r) et un bras intensifié avec maraviroc et raltégravir (60).

Une trithérapie comportant ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r ou dolutégravir est recommandée en 2017. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. Un chapitre spécifique des recommandations est consacré à la primo-infection ([Cf. chapitre "Primo-infection à VIH-1"](#)).

### Immunodépression profonde ( $CD4 < 200/\text{mm}^3$ ) sans infection opportuniste identifiée

Le choix repose sur les mêmes options que celles proposées chez les personnes asymptomatiques, en tenant compte du fait que le niveau bas de CD4 est généralement associé à

une CV élevée. Les essais ayant testé des quadrithérapies associant deux INTI, un IP et un INNTI n'ont pas montré de bénéfice par rapport à une trithérapie, mais ont conclu à des effets indésirables plus fréquents. Chez des patients asymptomatiques ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup> ou symptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, l'essai randomisé ANRS APOLLO a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle n'améliorait pas la restauration des CD4 malgré une meilleure réponse virologique à six mois (61). Des essais d'intensification de trithérapie comportant un IP/r sont en cours dans des situations particulières, dont l'essai ANRS OPTIMAL destiné aux patients au stade sida ou asymptomatiques mais très immunodéprimés.

## **Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure**

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

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3<sup>ème</sup> agent sont l'efavirenz à dose standard (600 mg/j) (62), le raltégravir à dose standard (400 mg deux fois/j) (63) ou le dolutégravir à double dose (50 mg 2 fois par jour). La prescription de Darunavir/r impose de remplacer la rifampicine par la rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours) et doit donc être évitée dans la mesure du possible. La prescription d'autres ARV (rilpivirine, étravirine, elvitégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec rifampicine ou rifabutine.

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

## **Personnes hémophiles**

En 2017, tous les schémas recommandés en première ligne peuvent être utilisés sans précautions particulières chez les hémophiles.

## **Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse**

Le traitement ARV ne doit pas être différé chez les patients atteints de néoplasie mais doit prendre en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les ARV et la chimiothérapie anticancéreuse ([Cf. chapitre « Cancers »](#)).

## **Personnes transplantées ou candidates à une transplantation**

La situation où l'on initie un traitement ARV chez un patient transplanté est rare ; c'est habituellement la situation inverse qui est rencontrée, à savoir la transplantation chez un patient recevant déjà un traitement ARV ([Cf. chapitres « Co-infection par les virus des hépatites virales »](#) et [« Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)).

Les points importants à considérer sont :

- le risque pour l'organe transplanté (par exemple, ténofovirDF et insuffisance rénale chez le transplanté rénal) ;
- l'existence de nombreuses interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les ARV ([Cf. annexe pharmacologique](#)), qui entraînent une augmentation de la toxicité de certains immunosuppresseurs.

Ces interactions seront prises en compte en cas d'introduction d'ARV chez un transplanté. Dans cette situation, le suivi de l'infection par le VIH doit être rapproché, en lien avec l'équipe de transplantation, avec adaptation posologique des immunosuppresseurs au vu de leurs concentrations sanguines ([Cf. annexe pharmacologique](#)). L'essai ANRS LIVERAL a montré la bonne tolérance de raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique, ainsi que la persistance de la réponse virologique et la stabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du raltégravir. L'essai ANRS TREVE étudie actuellement le raltégravir chez l'insuffisant rénal candidat à la transplantation.



## **Personnes à risque cardiovasculaire élevé**

Diverses études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains ARV et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, est discuté pour l'abacavir, inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz (64). Des données récentes issues de la cohorte D:A:D montrent également une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/r (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB).

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

## **Personnes ayant une insuffisance rénale**

Les recommandations d'adaptation de dose pour les ARV éliminés par voie rénale sont regroupées dans l'annexe "[Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine](#)".

## **Personnes à risque hépatique (voir chapitre co-infections par le VHB et le VHC)**

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

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

Chez les personnes co-infectées par le VHC, le traitement ARV devra prendre en compte les interactions pharmacologiques attendues avec les médicaments anti-VHC.

## **Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution**

Le risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des ARV ([Cf. annexe pharmacologique](#)). Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et certaines benzodiazépines métabolisées par le cytochrome CYP3A4) (65).

## Références

- (1) Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen)500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012 Apr;41(2):433-45.
- (2) Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011 Apr 19;154(8):509-15.
- (3) Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009 Apr 30;360(18):1815-26.
- (4) Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
- (5) Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
- (6) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (7) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- (8) Celleraï C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011;6(4):e18164.
- (9) Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 May;68(5):1169-78.
- (10) Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, Beilman GJ, Chipman JG, Schacker TW, et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2012 Jan;8(1):e1002437.
- (11) Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011 Mar 15;203(6):780-90.
- (12) Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis [In Process Citation]. *Lancet* 2010 Jun 12;375(9731):2092-208.
- (13) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- (14) May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1185-97.

- (15) Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP, Mutevedzi P, Giddy J, Prozesky H, et al. CD4 Count Slope and Mortality in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Multicohort Analysis From South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63(1).
- (16) Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009;4(5):e5575.
- (17) Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
- (18) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- (19) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
- (20) Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008 Jan 1;197(1):102-8.
- (21) Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 Sep 24;23(15):1971-5.
- (22) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- (23) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (24) Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep;55(1):49-57.
- (25) Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- (26) Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS* 2009 Aug 24;23(13):1679-188.
- (27) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014 Oct 7;161(7):461-71.
- (28) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):238-46.

- (29) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (30) Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 May 1;60(1):33-42.
- (31) Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults [In Process Citation]. *AIDS* 2014 Apr 24;28(7):989-97.
- (32) Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- (33) Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Oct 1;46(2):125-33.
- (34) Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesisoglou F, Pop R. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018 Feb;7(2):196-206.
- (35) Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017 Nov;4(11):e486-e494.
- (36) Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, Martinelli C, di Biagio A, et al. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2412-5.
- (37) Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- (38) Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaldo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *J Infect Dis* 2015 Oct 15;212(8):1241-9.
- (39) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- (40) Sax PE, De Jesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- (41) De Jesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial

treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.

- (42) Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jan 18;62(5):483-6.
- (43) Zolopa A, Sax PE, De Jesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 May 1;63(1):96-00.
- (44) Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e121-ee14.
- (45) Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Mar 1;65(3):e118-ee20.
- (46) German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Sep 1;61(1):32-40.
- (47) Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):58-64.
- (48) Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
- (49) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):927-35.
- (50) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- (51) Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Dec 15;70(5):515-9.
- (52) Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. *AIDS* 2015 Nov 28;29(18):2459-64.



- (53) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- (54) Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Apr;75(4):990-6.
- (55) Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017 Jan;18(1):56-63.
- (56) Penafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017; <https://doi.org/10.1093/jac/dkx053>.
- (57) Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014 May 8;384(9958):1942-51.
- (58) Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART [In Process Citation]. *J Antimicrob Chemother* 2016 Apr;71(4):1056-62.
- (59) Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11) [In Process Citation]. *PLoS Med* 2014 Apr;11(4):e1001635.
- (60) Cheret A, Nembot G, Melard A, Lascoux C, Slama L, Mialhes P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015 Apr;15(4):387-96.
- (61) Joly V, Fagard C, Grondin C, Descamps D, Yazdanpanah Y, Charpentier C, et al. Intensification of Antiretroviral Therapy through Addition of Enfuvirtide in Naïve HIV-1-Infected Patients with Severe Immunosuppression Does Not Improve Immunological Response: Results of a Randomized Multicenter Trial (ANRS 130 Apollo) [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Feb;57(2):758-65.
- (62) Lortholary O, Roussillon C, Boucherie C, Padoin C, Chaix ML, Breton G, et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial [In Process Citation]. *J Antimicrob Chemother* 2016 Mar;71(3):783-93.
- (63) Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Oct 4.
- (64) Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events [In Process Citation]. *AIDS* 2013 Jan 28;27(3):407-15.
- (65) Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010 Aug;7(3):152-60.



## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **avril 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Primo-infection à VIH  
(décembre 2016)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « *Primo-infection à VIH* »

*Sous la direction du Pr Cécile GOJJARD, CHU Bicêtre - APHP,  
Le Kremlin-Bicêtre*

Antoine CHÉRET	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin Bicêtre
Caroline LASCOUX-COMBE	CHU Saint-Louis - APHP, Paris
Annie LE PALEC	TRT-5, Sida info service, Paris
Laurence MEYER	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin-Bicêtre
Laurence MORAND-JOUBERT	CHU Saint-Antoine, Paris
Jérôme PACANOWSKI	CHU Saint-Antoine, Paris
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants-malades, Paris

# Primo-infection à VIH-1

La primo-infection par le VIH correspond à la période des 12 premières semaines suivant la contamination, période pendant laquelle les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. La période de primo-infection a deux particularités : une présentation clinique très variable d'un individu à l'autre et un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente, ce qui peut nécessiter la recherche directe du virus à cette période.

Un traitement initié le plus précocement possible est recommandé dès la primo-infection qu'elle soit symptomatique ou non.

## Contexte épidémiologique

L'épidémie reste très active en France, avec une estimation de 7 100 nouvelles infections à VIH-1 en 2013, dont la moitié concerne des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), et l'autre moitié des personnes hétérosexuelles. La fréquence de diagnostic de l'infection à VIH-1 au moment d'une primo-infection symptomatique a peu augmenté en France ces dernières années, de 8% de l'ensemble des nouveaux diagnostics en 2002-2003 à 11% en 2014 (17% chez les HSH, 12% chez les hétérosexuels nés en France et 4% chez les hétérosexuels nés à l'étranger) [1]. La fréquence d'infection récente (délai inférieur à 6 mois entre contamination et diagnostic) est plus élevée, atteignant 25% chez les patients nouvellement diagnostiqués déclarés en 2014. Le diagnostic de primo-infection à VIH-2 est exceptionnel en France.

Lorsque l'on s'intéresse aux diagnostics précoces, soit de primo-infection, soit avec des  $CD4 > 500/mm^3$ , les données de la surveillance des nouveaux diagnostics VIH en France en 2014 montrent que 39% des nouveaux diagnostics d'infection étaient portés à ce stade; ce chiffre était de respectivement 42% et 29% chez les femmes selon qu'elles étaient nées en France ou à l'étranger, et il atteignait 49% des nouveaux diagnostics chez les HSH [1]. Chez les hommes hétérosexuels, il restait plus bas, bien qu'en augmentation régulière depuis 2010. Ces données sont concordantes avec l'estimation du délai entre la contamination VIH et le diagnostic de l'infection, qui était en médiane de 33 mois chez les HSH, de 34 mois chez les femmes et de 55 mois chez les hommes hétérosexuels en 2012 (Marty L, IAS 2016, Abs. TUAC0203). Par ailleurs, l'enquête ANRS Parcours suggère que 33 à 50% des migrants africains infectés par le VIH ont été contaminés sur le territoire français, alors que la primo-infection à VIH reste peu diagnostiquée dans cette population.

Poser le diagnostic de l'infection à VIH chez des patients en phase de primo-infection a un impact important sur le plan individuel et collectif, s'agissant d'une période de réplication virale très active à risque élevé de transmission virale, par voie sexuelle mais aussi mère-enfant.

Des études épidémiologiques, phylogénétiques et de modélisation de la dynamique de l'épidémie, convergent pour confirmer un risque plus élevé de transmission du VIH à partir de personnes en primo-infection comparé aux personnes en phase chronique [2-4]. La découverte du statut sérologique conduit fréquemment à une modification des comportements sexuels qui limite ce risque [5]. L'absence de diagnostic d'infection à VIH dès la primo-infection retarde l'initiation du traitement antirétroviral et contribue ainsi à la poursuite de l'épidémie, en particulier chez les HSH en Île-de-France.

## Quand évoquer une primo-infection à VIH ?

### *Orientations vers une infection aiguë*

On évalue à 50% la proportion de patients ayant des symptômes et/ou des signes cliniques observés au moment du diagnostic de primo-infection, dans une étude prospective récente menée chez près de 4 000 individus à risque de transmission sexuelle du VIH. Ces manifestations cliniques survenaient le plus souvent avant le pic de virémie et se résolvaient rapidement [6].

La primo-infection associe de façon variable :

- des signes cliniques : à type de syndrome viral aigu (fièvre, céphalées, malaise, tachycardie, arthralgies et myalgies, asthénie) ; polyadénopathie, manifestations cutanéomuqueuses (angine



ou pharyngite, rash, ulcères oraux ou génitaux); troubles digestifs (diarrhée); symptômes neurologiques (troubles cognitifs, déficit moteur, neuropathie, méningite lymphocytaire, encéphalite...). La fièvre, l'existence de céphalées et autres symptômes neurologiques et la présence d'adénopathies sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés [6-9];

- des anomalies biologiques : hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce), cytolyse hépatique.

Il faut également évoquer et rechercher une primo-infection à VIH, indépendamment de toute symptomatologie clinique, chez les personnes qui rapportent une exposition sexuelle récente à risque d'IST, ce qui s'observe de plus en plus fréquemment dans le cadre du dépistage communautaire.

Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection à VIH sont les autres primo-infections associées à un syndrome mononucléosique (infections à virus Epstein Barr ou cytomégalovirus, toxoplasmose), la grippe, les hépatites virales aiguës, les arboviroses en retour de pays d'endémie ou dans les zones d'endémie (dengue, Zika...), les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi, les explorations dans un contexte fébrile doivent systématiquement inclure la recherche d'une primo-infection par le VIH chez une personne sexuellement active.

Chez la femme enceinte, il est essentiel d'évoquer ce diagnostic après une exposition à risque et/ou devant tout syndrome infectieux, en raison du risque élevé de transmission mère-enfant du VIH dans cette période de primo-infection où la charge virale est très élevée.

Le diagnostic de primo-infection à VIH reste insuffisamment évoqué alors que les manifestations cliniques peuvent conduire à un recours médical. Un renforcement de la formation des médecins de ville et des urgentistes est nécessaire pour améliorer le repérage des symptômes et des risques d'exposition au VIH ou à d'autres agents d'IST et ainsi augmenter le nombre de diagnostics précoces. Les CeGIDD peuvent être sollicités en relais des médecins de ville voire hospitaliers ayant perçu un risque d'IST, pour un bilan comportant le dépistage du VIH.

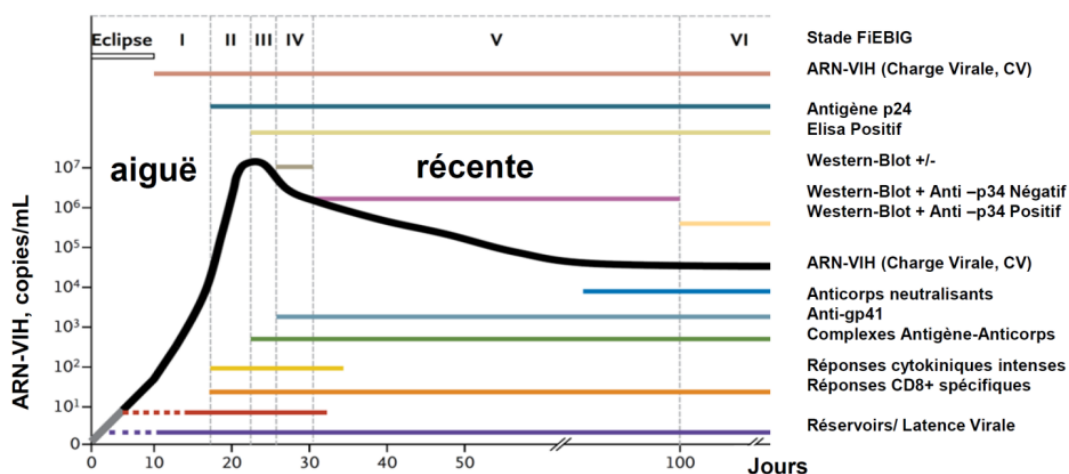
### **Diagnostic virologique d'une primo-infection à VIH-1**

Devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, il convient d'insister sur **la nécessité de réaliser d'emblée la recherche de l'ARN-VIH plasmatique (charge virale: CV) associée à un test sérologique VIH combiné** (détection de l'antigène p24 [Ag p24] et des anticorps). Le diagnostic de primo-infection est une urgence virologique, qui repose sur une charge virale détectable associée à un test ELISA encore négatif, ou un test ELISA positif avec  $\leq 5$  bandes sur le Western blot.

Le niveau de CV n'est en aucun cas indicatif d'infection aigue, même si la CV proche de la primo-infection est souvent élevée [6,10]. L'analyse prospective de la CV chez des patients ayant un diagnostic très précoce d'infection montre une cinétique et des niveaux hétérogènes entre les patients, avec une valeur médiane de pic à 6,7 log copies/mL (extrêmes, 4,5 à 8,5 log) atteint en moyenne 13 jours (entre 6 à 18 jours) après la première CV détectable. La CV se stabilise ensuite autour de 4,4 log copies/mL (set point) au-delà de 4 semaines après la première CV positive [6]. Le niveau d'équilibre de la CV est corrélé de façon significative au pic et à la pente de décroissance de CV. Le niveau de la charge virale plasmatique (ARN-VIH) et cellulaire sanguine (ADN-VIH) ainsi que le taux de CD4 lors de la primo-infection sont aussi très corrélés à la sévérité des symptômes cliniques [6,7,10].

Les tests sérologiques combinés Ag/Ac (dits de 4<sup>ème</sup> génération) peuvent être positifs dès 15 jours après la contamination, grâce à la détection de l'Ag p24, alors que le Western-blot est encore négatif. Au moment des symptômes, qui conduisent au recours médical, le western-blot est souvent déjà positif mais incomplet (< 6 bandes). Compte tenu de la disponibilité de la mesure de la charge virale et des tests sérologiques combinés, il n'est plus nécessaire, en France, de prescrire isolément la mesure de l'antigène p24 pour le diagnostic de primo-infection. Cette recherche est maintenant remplacée par la mesure de la charge virale. L'absence d'infection n'est néanmoins certaine qu'au-delà de 6 semaines.

La connaissance de la cinétique d'apparition des différents marqueurs virologiques et immunologiques est essentielle pour interpréter les résultats, en fonction du jour du prélèvement par rapport à une prise de risque identifiée, pour ne pas méconnaître une primo-infection par le VIH, [11] (voir figure ci-dessous).



Adaptée de Cohen et al, NEJM, 2012

Un deuxième prélèvement pour confirmation de l'infection est obligatoire pour repérer d'éventuelles erreurs inhérentes à toute analyse biologique. Il comprend au minimum un 2<sup>ème</sup> test Elisa et un Western-blot associé à un test de CV s'ils n'ont pas été faits sur le premier échantillon. En cas de très forte suspicion de primo-infection, le bilan initial peut être fait dès le 1<sup>er</sup> prélèvement (incluant Elisa, WB et CV). Il est en effet crucial que la personne diagnostiquée en primo-infection ait rapidement accès à une prise en charge en milieu spécialisé, avec l'expertise d'une équipe multidisciplinaire clinique et virologique, pour confirmer le diagnostic en urgence puis initier un traitement dans des délais rapides. Le bilan initial associe, comme dans l'infection chronique, la recherche d'autres IST (PCR gonocoque et chlamydia ; sérologies voire PCR des hépatites B et C ; sérologie syphilis) et un test génotypique de résistance avec l'étude des gènes de la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase, et la détermination du sous-type viral.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et autotests présentent un intérêt majeur chez les patients prenant des risques répétés et/ou réticents à se rendre dans une structure de dépistage. Les TROD et autotests autorisés en 2016 ne détectent que les anticorps ; de nouveaux tests incluant la détection d'antigènes viraux sont en cours d'évaluation. De ce fait, les tests actuels peuvent être positifs en primo-infection mais ils peuvent aussi être pris en défaut et être négatifs en situation d'infection aiguë (Western blot négatif ou indéterminé). Ainsi, l'autotest (AAZ) disponible depuis septembre 2015 est positif dans seulement 57,5% des primo-infections à Western blot négatif ou indéterminé (82,5% de la population étudiée) (Wendremaire N, RICAI 2015, Abs 55). Cette situation n'est pas la plus fréquente. Dans la cohorte ANRS PRIMO, le délai moyen de diagnostic par rapport à la contamination est de l'ordre de 25 jours, ce qui correspond au délai d'apparition des symptômes et donc de la consultation médicale. Bien souvent, le test de Western-blot effectué sur le prélèvement de confirmation se complète rapidement.

Il faut souligner le nouveau contexte de la PrEP, dans lequel le dépistage répété d'une infection par le VIH est recommandé, notamment pour éviter un risque accru de sélection de résistance aux antirétroviraux en cas d'infection asymptomatique sous PrEP et discuter des outils diagnostiques. Chez les quelques personnes en séroconversion dans l'essai ANRS Ipergay, l'autotest AAZ était négatif dans 100% (13/13) des infections aiguës (Western blot négatif) mais positif dans 89% (8/9) des infections récentes (Western blot avec 1 à 6 bandes) (Delaugerre C, AFRAVIH 2016, Abs S7.02). Les tests ELISA combinés de 4<sup>ème</sup> génération et la mesure de la CV sont ainsi recommandés au cours de l'implémentation de la PrEP, le risque étant de méconnaître des séroconversions sous PrEP trop récentes pour être identifiées avec les TROD et les autotests.

Dans le contexte de la primo-infection, la proposition de dépistage systématique de l'infection chez les partenaires sexuels, est recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) : elle est facilitée par le caractère récent de la contamination [12].

## Justifications d'un traitement immédiat

Les données récentes convergent vers l'initiation sans délai d'un traitement antirétroviral dès la primo-infection : il existe un impact, en particulier immuno-virologique, d'autant plus important que le traitement est débuté tôt après la contamination, et cela dans le compartiment sanguin et les réservoirs dont l'appareil génital avec diminution du risque de transmission sexuelle.

La primo-infection par le VIH est un moment clef de l'implantation du virus dans l'organisme. L'intégration du génome viral dans le génome des cellules infectées dont les lymphocytes CD4 conduit, dès les premiers jours de l'infection, à la constitution des réservoirs VIH comprenant essentiellement des cellules/tissus infectés avec une cinétique de renouvellement lente ; le génome viral intégré est inductible et capable de produire du virus infectieux [13]. L'infection latente s'établit majoritairement dans les lymphocytes T CD4, les monocytes et macrophages et peut aussi s'établir dans les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes, les astrocytes [14-16]. En primo-infection, l'activation immunitaire majeure est associée à une libération cytokinique qui amplifie l'expansion de l'infection virale dans l'organisme, avec multiplication du virus dans les organes lymphoïdes, notamment les ganglions, le tissu digestif, le système nerveux central et l'appareil génital [17]. Ainsi, dès les stades très précoces, un stock élevé de cellules infectées se constitue, qui augmente progressivement au cours de la primo-infection. Il peut être estimé par la mesure de l'ADN-VIH total dans les cellules mononuclées circulantes (PBMC), lequel a une valeur pronostique, dès la primo-infection, de l'évolution immunologique et clinique, et ce indépendamment du nombre des lymphocytes CD4 et de la CV plasmatique [18]. On sait aussi qu'il existe une bonne corrélation entre les niveaux d'infection du réservoir cellulaire sanguin (ADN-VIH) et les compartiments muqueux dont le tissu lymphoïde digestif [19].

Il existe des arguments en faveur d'un traitement d'autant plus rapide que le patient est à un stade très précoce de l'infection [20]. Lorsque le traitement est débuté durant la primo-infection, la décroissance de l'ADN-VIH cellulaire sanguin est d'autant plus importante que le traitement a débuté précocement [21,22]. Le traitement limite aussi la constitution des autres réservoirs cellulaires et tissulaires et réduit l'activation immunitaire précoce, tout en préservant l'intégrité de la barrière intestinale [23-27]. Enfin, il permet de préserver les lymphocytes CD4 et de normaliser plus fréquemment le ratio CD4/CD8 que lorsque le traitement est initié après la primo-infection [28-32]. D'après les données de l'essai ANRS 147 OPTIPRIM, le traitement entraîne de plus une restauration du nombre des sous-populations lymphoïdes T avec une relative protection des cellules centrales mémoires TCM et naïves TN de l'infection [33]. Cette protection des TCM est également retrouvée chez les patients contrôlant le virus sans traitement (HIC et contrôleurs post-traitement, CPT), est associée à un niveau très bas du réservoir et est d'autant plus efficace que le traitement est initié très tôt, avec une inhibition précoce de la réplication virale, chez les CPT [34].

Les études plaident maintenant en faveur d'un traitement immédiat chez tous les patients. Les résultats concordent sur deux points : d'une part, différer le traitement à distance de la primo-infection est associé à une épargne thérapeutique généralement de courte durée, compte tenu de la baisse rapide des lymphocytes CD4 en l'absence de traitement ; d'autre part, le bénéfice immunovirologique obtenu sous traitement disparaît rapidement en cas d'arrêt thérapeutique, ce qui constitue un argument fort pour poursuivre le traitement à distance de la primo-infection [20,35-40]. De plus, le traitement continu en primo-infection a un impact sur la décroissance des réservoirs pendant plusieurs années.

Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas constituerait une approche pour viser la rémission : cet objectif est atteint majoritairement chez les sujets ayant été traités très précocement dès la primo-infection.

## Indications et objectifs du traitement antirétroviral

Démarrer rapidement (au mieux dans les 24-48 heures) le traitement antirétroviral est recommandé pour toute primo-infection à VIH-1, dès le diagnostic de primo-infection établi, indépendamment de la présence de symptômes, des niveaux de CD4 et de charge virale.

Les objectifs de ce traitement sont :

- cliniques : améliorer les symptômes de primo-infection et en diminuer leur durée ;
- virologiques : obtenir une CV indétectable à M6 et une baisse rapide des réservoirs sanguins circulants ; l'obtention d'une CV indétectable peut être retardée jusqu'à M12 en cas de CV initiale élevée. Une étude récente montre néanmoins que le risque d'échec virologique est faible chez les

- patients traités dès la primo-infection [41] ;
- immunologiques : préserver ou restaurer un nombre élevé de lymphocytes CD4 et un rapport CD4/CD8 supérieur à 1, dont la fréquence est d'autant plus élevée que le patient est traité tôt en primo-infection ;
  - épidémiologiques : réduire la transmission sexuelle.

Durant la grossesse, le traitement réduit le risque de transmission mère-enfant du VIH, élevé dans ce contexte.

La prescription d'un traitement rapide doit s'accompagner d'un temps d'explication sur les objectifs à atteindre, les bénéfices du traitement et ses contraintes potentielles. Les questions restant posées sur la physiopathologie, le choix des stratégies de traitement et sur l'évolution à long terme des patients traités en primo-infection incitent à poursuivre en France les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques en cours et dans la Cohorte ANRS C06 PRIMO.

## Modalités du traitement antirétroviral

### Options thérapeutiques

#### Cas général

Il convient de :

- tenir compte de l'épidémiologie des souches virales transmises en termes de résistances et du risque augmenté de mutations en cas d'échec d'un traitement préventif pré-exposition ;
- de choisir des médicaments dont la tolérance immédiate est satisfaisante, ce d'autant que le patient est symptomatique ;
- ne pas attendre certains résultats du bilan préthérapeutique (test génotypique de résistance intégrant l'étude du gène de l'intégrase, HLA-B\*5701) pour choisir l'association thérapeutique.

La fréquence d'infection par une souche virale ayant au moins une mutation de résistance reste stable entre 2007 et 2014 en France. Elle était de 9,3% en 2014, avec respectivement 4,3% des virus résistants aux INTI, 8,4% aux INNTI (3,0% aux INNTI de 1<sup>ère</sup> génération et 6,0% à la rilpivirine et/ou à l'étravirine) et 2,4% aux IP. De même, la fréquence de mutations de résistance aux INI était faible (2,7%) : seules les mutations E157Q et R263K dans l'intégrase ont été détectées (Chaix ML, IHDRW 2016, Abs 67).

En primo-infection, le traitement comportera donc une association de 2 INTI en privilégiant le ténofovir/DF, en l'absence d'insuffisance rénale, dans l'attente du résultat de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701, associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Le 3<sup>e</sup> agent sera soit un IP boosté par le ritonavir (darunavir 800 mg/j et ritonavir 100 mg/j), molécule avec laquelle les données de tolérance et d'efficacité sont nombreuses en primo-infection, soit un INI en monoprise quotidienne et à forte barrière génétique (dolutégravir). Le traitement sera ensuite adapté s'il existe des mutations pour un antirétroviral prescrit.

Le choix préférentiel du dolutégravir par rapport aux autres INI repose sur différents niveaux de données : le dolutégravir a prouvé son efficacité chez des patients ayant des charges virales très élevées, situation habituellement observée en primo-infection ; sa supériorité virologique dans les essais en infection chronique a été démontrée par rapport à l'éfavirenz et au darunavir ; les données concernant sa barrière génétique en 2016 sont favorables chez les patients naïfs [42,43]. De plus, différentes études rapportent une bonne diffusion dans les différents compartiments génitaux masculins et féminin, digestif et dans le LCR, argument pour privilégier son utilisation en phase d'invasion virale pour limiter rapidement les réservoirs et la transmission sexuelle [44-46]. De tels résultats virologiques n'ont pas été retrouvés dans les essais comportant l'elvitégravir [47,48]. En revanche, la rilpivirine pour les INNTI et l'elvitégravir pour les INI, disponibles chacun au sein de comprimé combiné unique (STR), pourront être proposés en relais au vu du génotype de résistance après obtention d'une charge virale indétectable, avec pour objectif la simplification du schéma thérapeutique et/ou la diminution des effets indésirables à long terme, en préservant l'efficacité virologique et en recherchant le moindre coût du traitement. Pour rappel, comme en phase d'infection chronique, le traitement initié en primo-infection ne doit pas être interrompu, en dehors de protocoles de recherche [39].

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

Dans cette situation exceptionnelle en primo-infection, le ténofovirDF pourrait être remplacé par le raltégravir associé à la lamivudine (à posologie adaptée à l'insuffisance rénale) et au darunavir/ritonavir (sans adaptation de posologie) (Cf. [annexe "Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine"](#)).

L'essai ANRS OPTIPRIM a démontré qu'il n'existait pas d'argument permettant de recommander une stratégie de traitement intensifié par cinq molécules choisies parmi quatre classes d'antirétroviraux (ténofovirDF/emtricitabine, darunavir/ritonavir, raltégravir et maraviroc), données confirmées dans un autre essai chez des patients Thaïlandais [27,40]. Les caractéristiques de la réponse immunovirologique au dolutégravir en primo-infection sont en cours d'évaluation dans l'essai ANRS OPTIPRIM 2.

### **Primo-infection après échec d'un traitement pré-exposition**

En cas de primo-infection après échec d'une PrEP, où une résistance au ténofovirDF et/ou à la lamivudine et l'emtricitabine est cependant actuellement exceptionnelle, il est recommandé d'instituer également une trithérapie associant 2 INTI (ténofovirDF et emtricitabine ou lamivudine), un IP/r ou un INI, jusqu'à réception du test de résistance qui conduira si nécessaire à une modification thérapeutique (Cf. [chapitre « Prévention et dépistage »](#)).

### **Femme enceinte**

Le traitement comportera 2 INTI et 1 IP/r si la primo-infection survient pendant les deux premiers trimestres, selon le schéma recommandé pendant la grossesse en dehors de la primo-infection (Cf. [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)). Le darunavir/ritonavir est privilégié dans le contexte de la primo-infection ; il doit être prescrit en biprise (600/100 mg 2 fois par jour). En cas d'intolérance au darunavir/ritonavir, le raltégravir peut représenter une alternative en cas de primo-infection au cours d'une grossesse. Le dolutégravir n'est pas indiqué en 2016 en raison de données récentes faisant état de malformations fœtales chez des enfants ayant été exposés in utero au dolutégravir (Mulligan N, CROI 2016, Abs 438).

Si la primo-infection survient pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, un traitement intensifié est recommandé si la charge virale maternelle est très élevée. Il associera alors 2 INTI et 1 IP/r et du raltégravir et/ou l'enfuvirtide en fonction des résultats du test génotypique de résistance, pour diminuer la réplication virale avant l'accouchement plus rapidement qu'avec une trithérapie (Cf. [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)).

Le traitement, s'il a été intensifié, sera modifié après l'accouchement, avec relais par une trithérapie associant 2 INTI et un 3<sup>e</sup> agent. Le traitement de l'enfant sera adapté à la charge virale maternelle mesurée avant l'accouchement. L'allaitement est contre-indiqué dans tous les cas.

### **Primo-infections simultanées par le VIH et le VHC**

Une cytololyse importante n'est pas habituelle lors d'une primo-infection par le VIH, et doit faire rechercher une syphilis, une primo-infection à CMV et/ou une hépatite virale par la réalisation d'une PCR, dépistant une hépatite C aiguë, mais également une hépatite A, E ou B.

Il est proposé de ne pas instaurer de manière simultanée les traitements anti-VIH et anti-VHC et de prioriser le traitement précoce de la primo-infection à VIH en introduisant le traitement anti-VHC à M3-M4 après la contamination VHC, si les critères de traitement d'infection aiguë sont présents (Cf. [chapitre « Co-infection par les virus des hépatites »](#)). La stratégie de prise en charge d'une coinfection VIH/VHC aiguë relève ainsi d'un avis d'experts. Elle prend en compte d'une part, le bénéfice immunovirologique à instaurer un traitement antirétroviral dès que possible après le diagnostic de primo-infection par le VIH, et d'autre part, la possible clairance spontanée du VHC dans les 12 à 24 semaines suivant le diagnostic d'hépatite C aiguë.

Une cytololyse majeure peut conduire à retarder l'initiation du traitement antirétroviral jusqu'à la diminution des enzymes hépatique à un niveau compatible avec l'administration des antirétroviraux. En cas de persistance prolongée d'une cytololyse liée à une infection aiguë par le VHC contre-indiquant l'initiation des ARV, l'instauration précoce d'un traitement antiviral direct anti-VHC peut de manière exceptionnelle être discutée en RCP. La fréquence d'hépatotoxicité des IP/r étant plus élevée qu'avec les INI, il est préférable d'utiliser préférentiellement un INI en favorisant le raltégravir pour lequel l'expérience chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique est la plus longue.



## ***Suivi des patients après la primo-infection***

Les visites doivent être plus rapprochées après l'introduction du traitement en cas de primo-infection que pour un traitement initié en stade chronique, car dans cette situation les patients sont souvent symptomatiques et le temps de préparation au traitement est réduit. Ainsi, il est recommandé de revoir les patients à J15, M1, M2, M3 et M6, pour un contrôle clinique et de la tolérance immédiate aux ARV, pour l'éducation thérapeutique et pour le suivi immunovirologique (M1, M3, M6). Les visites ultérieures auront lieu tous les 3 mois jusqu'à M12, puis tous les 6 mois, et seront adaptées au schéma et à la réponse thérapeutique.

L'accompagnement des patients est particulièrement important soit localement, dans le centre de suivi, soit auprès des associations. L'accompagnement doit inclure des informations sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH, dont le risque est élevé à ce stade. Les modalités d'accompagnement global sont identiques à celles de l'infection chronique ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)).



## Points forts

- Le diagnostic d'une primo-infection par le VIH reste insuffisamment porté, alors que 50% des patients sont symptomatiques à cette phase. Il est nécessaire de renforcer auprès des médecins et des personnes la reconnaissance des symptômes et d'y associer la recherche d'autres IST.
- Répéter le dépistage VIH chez des personnes exposées au VIH, y compris chez des sujets sous PrEP, est important pour poser le diagnostic d'infection dès la primo-infection.
- La confirmation diagnostique doit être organisée en urgence pour ne pas retarder l'initiation du traitement.
- Le traitement antirétroviral doit être initié rapidement (dans les 24 à 48 h) chez tous les patients en primo-infection. Le bénéfice individuel comme collectif dépend de la précocité du traitement.
- Le test génotypique de résistance doit comporter l'analyse du gène de l'intégrase pour tous les patients.

## Le groupe d'experts recommande :

- de solliciter un diagnostic virologique urgent en cas de suspicion de primo-infection, toujours confirmé par deux prélèvements sanguins différents ;
- de proposer à tous les patients un traitement rapide dès le diagnostic établi, par une trithérapie associant TDF/FTC et darunavir/ritonavir (AII) ou dolutégravir (BIII);
- de demander un test génotypique de résistance aux ARV, incluant l'analyse du gène de l'intégrase, avec adaptation éventuelle ultérieure du traitement selon les résultats (AII) ;
- de traiter sans délai toute primo-infection pendant la grossesse (AII) ;
- de dépister toutes les IST dans le bilan initial, et d'inciter au dépistage des partenaires ;
- d'accompagner l'initiation du traitement par l'ETP, un soutien psychologique et associatif, en soulignant le risque élevé de transmission pendant cette période.

## Références

1. [http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/124392/441812/version/3/file/SurveillanceVihSida2003\\_2014.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/124392/441812/version/3/file/SurveillanceVihSida2003_2014.pdf)
2. HOLLINGSWORTH TD, ANDERSON RM, FRASER C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis.* 2008 ; 198 : 687-93.
3. WILSON DP, HOARE A, REGAN DG, LAW MG. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sex Health.* 2009 ; 6 : 19-33.
4. FRANGE P, MEYER L, DEVEAU C, TRAN L, GOUJARD C, GHOSN J, et al. Recent HIV-1 infection contributes to the viral diffusion over the French territory with a recent increasing frequency. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e31695.
5. SENG R, ROLLAND M, BECK-WIRTH G, SOUALA F, DEVEAU C, DELFRAISSY JF, et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. *AIDS.* 2011 ; 25 : 977-88.
6. ROBB MI, ELLER La, KIBUUKA H, RONO K, MAGANGA L, NITAYAPHAN S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2120-30.
7. COHEN MS, SHAW GM, MCMICHAEL AJ, HAYNES BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1943-54.
8. HELLMUTH J, FLETCHER JL, VALCOUR V, KROON E, ANANWORANICH J, INTASAN J, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016 Jul 12;87(2):148-54.
9. HOEN B, CHAIX ML. Primo-infection VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. VIH. Rueil-Malmaison : Doin; 2011. p. 79-84.
10. GHOSN J, DEVEAU C, CHAIX ML, GOUJARD C, GALIMAND J, ZITOUN Y, et al. Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):741-8.
11. FIEBIG EW, WRIGHT DJ, RAWAL BD, GARRETT PE, SCHUMACHER RT, PEDDADA L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors : implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003 ; 17 : 1871-9.
12. Recommandations de Santé publique. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Paris : HAS; 2009. URL:[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009/10/synthese\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-48-3\\_460](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009/10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460).
13. CHERET A, BACCHUS C, AVETTANT-FENOEL V, NEMBOT G, MELARD A, BLANC C, et al. A single HIV-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of HIV among resting CD4+ cell subsets within one month post-infection. *Plos One.* 2013;8(5):e64219.
14. ANANWORANICH J, SCHUETZ A, VANDERGEETEN C, SERETI I, DE SOUZA M, RERKNIMITR R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One.* 2012;7(3):e33948.
15. CARTER CC, ONAFUWA-NUGA A, MCNAMARA LA, RIDDELL J 4TH, BIXBY D, SAVONA MR, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010 ; 16 : 446-51.
16. ANANWORANICH J, SACDALAN CP, PINYAKORN S, CHOMONT N, DE SOUZA M, LUEKASEMSUK T, et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J Virus Erad.* 2016;2:43-48.
17. STACEY AR, NORRIS PJ, QIN L, HAYGREEN EA, TAYLOR E, HEITMAN J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009 ; 83 : 3719-33.
18. GOUJARD C, BONAREK M, MEYER L, BONNET F, CHAIX ML, DEVEAU C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in

- untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006 ; 42 : 709-15.
19. AVETTAND-FENOEL V, PRAZUCK T, HOCQUELOUX L, MELARD A, MICHAU C, KERDRAON R, et al. HIV-DNA in rectal cells is well correlated with HIV-DNA in blood in different groups of patients, including long-term non-progressors. *AIDS*. 2008 ; 22 : 1880-2.
  20. ROBB ML, ANANWORANICH J. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(6):555-560.
  21. LAANANI M, GHOSN J, ESSAT A, MELARD A, SENG R, GOUSSET M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1715-21.
  22. ANANWORANICH J, CHOMONT N, ELLER LA, KROON E, TOVANABUTRA S, BOSE M, et al. HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART. *EBioMedicine*. 2016;11:68-72.
  23. SCHUETZ A, DELEAGE C, SERETI I, RERKNIMITR R, PHANUPHAK N, PHUANG-NGERN Y, et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*. 2014;10(12):e1004543.
  24. DELEAGE C, SCHUETZ A, ALVORD WG, JOHNSTON L, HAO XP, MORCOCK DR, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight*. 2016 ;1(10).
  25. CROWELL TA, FLETCHER JL, SERETI I, PINYAKORN S, DEWAR R, KREBS SJ, et al. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. *J Int AIDS Soc*. 2016 ;19(1):21163.
  26. ANANWORANICH J, CHOMONT N, FLETCHER JL, PINYAKORN S, SCHUETZ A, SERETI I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad*. 2015 ;1(2):116-122.
  27. PHANUPHAK N, TEERATAKULPISARN N, VAN GRIENSVEN F, CHOMCHEY N, PINYAKORN S, FLETCHER JL, et al. Anogenital HIV RNA in Thai men who have sex with men in Bangkok during acute HIV infection and after randomization to standard vs. intensified antiretroviral regimens. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19470.
  28. HOCQUELOUX L, PRAZUCK T, AVETTAND-FENOEL V, LAFEUILLADE A, CARDON B, VIARD JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2010; 24 : 1598-601.
  29. HOCQUELOUX L, AVETTAND-FÈNOËL V, JACQUOT S, PRAZUCK T, LEGAC E, MÉLARD A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013 ; 68 : 1169-78.
  30. LE T, WRIGHT EJ, SMITH DM, HE W, CATANO G, OKULICZ JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 218-30.
  31. SENG R, GOJJARD C, KRASINOVA E, MIALHES P, ORR S, MOLINA JM, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015 ;29(5):595-607.
  32. THORNHILL J, INSHAW J, KALEEBU P, COOPER D, RAMJEE G, SCHECHTER M, et al. Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 ;73(1):69-73.
  33. CHÉRET A, BACCHUS-SOUFFAN C, AVETTAND-FENOËL V, MÉLARD A, NEMBOT G, BLANC C, et al. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother*. 2015 ;70(7):2108-20.
  34. SÁEZ-CIRIÓN A, BACCHUS C, HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOEL V, GIRAULT I, LECUROUX C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013; 9 : e1003211.
  35. HOGAN CM, DEGRUTTOLA V, SUN X, FISCUS SA, DEL RIO C, HARE CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217) : effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012 ; 205 : 87-96.
  36. GRIJSEN ML, STEINGROVER R, WIT FW, JURRIAANS S, VERBON A, BRINKMAN K, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection : the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012 ; 9 : e1001196.
  37. SPARTAC TRIAL INVESTIGATORS, FIDLER S, PORTER K, EWINGS F, FRATER J, RAMJEE G, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 207-17.
  38. WALKER BD, HIRSCH MS. Antiretroviral therapy in early HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 279-81.

39. KRASTINOVA E, SENG R, LECHENADEC J, PANJO H, ESSAT A, MAKHLOUFI D, et al. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? *BMC Infect Dis.* 2015 ;15:178.
40. CHERET A, NEMBOT G, MELARD A, LASCOUX C, SLAMA L, MIALHES P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 ; 15(4):387-96.
41. CROWELL TA, PHANUPHAK N, PINYAKORN S, KROON E, FLETCHER JL, COLBY D, et al. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS.* 2016 ;30(12):1943-50.
42. WALMSLEY SL, ANTELA A, CLUMECK N, DUICULESCU D, EBERHARD A, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013; 369(19): 1807-18.
43. MOLINA JM, CLOTET B, VAN LUNZEN J, LAZZARIN A, CAVASSINI M, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014 ; 17(4 Suppl 3): 19490.
44. GREENER BN, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, ADAMS JL, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 64(1): 39-44.
45. ADAMS JL, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, GREENER BN, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of dolutegravir in the genital tract of HIV-negative women. *Antivir Ther* 2014 ; 18(8): 1005-13.
46. LETENDRE SL, MILLS AM, TASHIMA KT, THOMAS DA, MIN SS, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59(7): 1032-7.
47. WOHL DA, COHEN C, GALLANT J, MILLS A, SAX PE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/ emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 ; 65(3): e118-20.
48. CLUMECK N, MOLINA JM, HENRY K, GATHE J, ROCKSTROH JK, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65(3): e121-4.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **décembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>



# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Optimisation d'un traitement  
antirétroviral en situation  
de succès virologique  
(juillet 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « *Traitement antirétroviral* »**

*Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Personne auditionnée**

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

# Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte: Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique

## Introduction

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises,
- corriger ou prévenir des effets indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux,
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament.

Dans ces différentes situations, cela peut être l'occasion de prendre en compte le coût des ARV pour essayer de réduire le coût du traitement (Cf. [annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"](#)).

La plupart des essais thérapeutiques de "switch" ont été réalisés chez des patients en succès virologique dans une perspective de simplification ou d'amélioration de tolérance. Or, le changement d'un traitement antirétroviral efficace est devenu une pratique de plus en plus fréquente, souvent dans des circonstances non explorées par ces essais thérapeutiques.

Le groupe d'experts a choisi d'approfondir cette question pour proposer aux prescripteurs des orientations destinées à les aider dans ces différentes situations. **Il recommande que la poursuite du traitement antirétroviral en cours fasse l'objet d'une réévaluation annuelle par exemple à l'occasion du bilan annuel de synthèse.**

Ce chapitre comporte les paragraphes suivants :

- Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique
- Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral
- Tableau synoptique des principaux essais randomisés de « switch »
- Options pour corriger ou prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral
- Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses
- Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts
- Perspectives

Il ne sera pas abordé dans ce chapitre la question de la gestion du traitement antirétroviral au cours ou en vue d'une grossesse, qui est traitée dans le [chapitre « désir d'enfant et grossesse »](#).

# 1. Principes et règles à respecter pour maintenir le succès virologique

Avant de réaliser un changement de traitement antirétroviral, il convient de passer en revue systématiquement les points ci-après (de 1.1. à 1.3).

Une fois la modification de traitement antirétroviral réalisée, il faut prévoir un suivi clinico-biologique renforcé du patient, détaillé en 1.4.

## 1.1. Historique thérapeutique et résistance

### 1.1.1. Historique thérapeutique

La notion d'échec virologique antérieur, même sans documentation de résistance, doit être prise en compte, tout particulièrement en cas d'antécédent d'échec avec des médicaments vis-à-vis desquels le VIH-1 a une barrière génétique à la résistance faible (INNTI et raltégravir/elvitégravir). De la même façon, la possibilité de résistance aux INTI doit être envisagée chez des patients ayant été exposés à des INTI en mono et bithérapie, avant l'ère des trithérapies. Il convient également de prendre en compte les antécédents d'intolérance et d'allergie observés sous des traitements antirétroviraux prescrits antérieurement.

### 1.1.2. Nadir de lymphocytes CD4

Dans les essais d'allègement réalisés, un nadir de lymphocytes CD4  $> 200/\text{mm}^3$  faisait partie des critères d'inclusion. On ne dispose donc pas de données sur l'efficacité et la sécurité des procédures d'allègement chez les sujets ayant un nadir de lymphocytes CD4  $< 200/\text{mm}^3$ .

### 1.1.3. Tests génotypiques de résistance sur l'ARN-VIH plasmatique

Tous les tests génotypiques réalisés antérieurement doivent être ré-analysés avec les algorithmes de résistance les plus récents. Il convient ensuite d'évaluer le risque de résistance en prenant en compte l'ensemble des mutations observées sur tous les tests de résistance génotypiques (notion de "génotype cumulé") [AIII]. En particulier, la présence d'une mutation M184V/I isolée sur un génotype cumulé est fréquente. Dans ce cas, le switch pour une association conservant 3TC ou FTC avec un 3<sup>ème</sup> agent pour lequel le VIH-1 a une barrière génétique faible (RPV, NVP, EVG/c, RAL) doit se faire avec prudence et exige une surveillance rapprochée biologique pour identifier précocement un possible échec virologique [BIII]. Aucune information n'existe pour le DTG dans cette situation.

### 1.1.4. Tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH cellulaire

Plusieurs études ont montré que les virus mutés et archivés dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) peuvent être différents de ceux présents dans le plasma. La réalisation de tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH des PBMC est possible en l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique. Ces tests permettent de déterminer le sous-type viral et de détecter certains polymorphismes d'intérêt susceptibles d'avoir un impact sur la réponse virologique (position E138 sur la transcriptase pour la rilpivirine en particulier). La valeur prédictive positive de mutations de résistance détectées dans l'ADN-VIH est bonne; la valeur prédictive négative, en l'absence de mutations de résistance détectées semble en revanche plus faible (Boukli N, IHDRW 2015, Abs. 4 ; Lambert-Niclot S, IHDRW 2015, Abs. 22 ; Ferré V, IHDRW 2015, Abs. 16). L'absence de mutations sur le génotype de résistance effectué sur l'ADN-VIH doit donc être interprétée avec prudence. L'indication de la réalisation d'un test génotypique de résistance doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans ces conditions, ce test doit être inscrit sur la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

Dans cette situation, l'histoire thérapeutique du patient doit systématiquement être prise en compte et peut permettre de suspecter la présence de mutations de résistance non objectivées par les tests virologiques.

## 1.2. Situations à risque d'échec virologique en cas de réduction du nombre d'ARV actifs

Lorsqu'on cherche à réduire le nombre d'ARV actifs (trithérapie comportant de la 3TC/FTC en présence d'une mutation M184V/I, passage à une bithérapie, passage à une monothérapie d'IP) les points suivants doivent être pris en considération, pour minimaliser le risque d'échec virologique.

### 1.2.1. Durée de traitement préalable

Compte tenu des cinétiques de décroissance de l'ARN-VIH plasmatique résiduel (1), et de l'ADN-VIH intracellulaire (2) sous traitement antirétroviral, une diminution du nombre d'ARV actifs ne devrait pas être réalisée au cours des 24 premiers mois d'un traitement initié en phase chronique. Un risque majoré d'échec virologique après réduction d'une trithérapie par une monothérapie d'inhibiteur de la protéase a été observé lorsque la durée de la trithérapie préalable était inférieure à 24 mois (3).

Chez les patients ayant initié un traitement au moment de la primo-infection, une diminution du nombre d'ARV actifs n'est pas souhaitable en raison du risque de reconstitution du réservoir viral, et donc de perte possible du bénéfice du traitement précoce (2).

### 1.2.2. Virémie transitoire (blip) ou charge virale < 50 copies/ml avec signal détectable

La survenue de blips au cours des 12 mois précédents, de même qu'une charge virale non strictement indétectable (signal PCR détectable) pourraient être associées à un risque accru de survenue d'échec virologique (4;5).

### 1.2.3. Charge virale ADN-VIH élevée

Si une réduction du nombre d'ARV actifs est envisagée, la quantification de l'ADN-VIH dans les PBMC peut être un outil d'aide à la décision.

Une charge virale cellulaire élevée dans les PBMC (> 3 log copies/10<sup>6</sup> PBMC) sous traitement antirétroviral est :

- prédictive de l'échec virologique en cas de monothérapie d'inhibiteur de protéase (4),
- associée à la détection de virus dans le liquide séminal de patients ayant une charge virale plasmatique contrôlée (6)
- corrélée au niveau de la virémie résiduelle sous traitement (7).

Un nadir de lymphocytes CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) est associé à un réservoir ADN-VIH plus élevé (4).

La mesure de la charge virale cellulaire ADN-VIH peut être demandée au cas par cas, même si elle n'est pas inscrite à la nomenclature des actes biologiques remboursés par la sécurité sociale, pour étayer une décision d'allègement thérapeutique.

## 1.3. Situations particulières

### 1.3.1. Compartiments anatomiques

Certaines modifications de traitement peuvent conduire à interrompre un médicament ayant une bonne diffusion dans certains compartiments anatomiques (en particulier cérébral).

Certaines simplifications, comme les monothérapies d'IP/r chez des patients avec antécédent d'encéphalite VIH (8), ne sont pas recommandées.

La diffusion des ARV dans les compartiments génitaux varie en fonction du sexe et de la classe médicamenteuse, mais en l'état actuel des connaissances, on ne peut corréliser ces différences avec une excrétion virale et donc un risque différent de transmission sexuelle en cas de réduction du nombre d'ARV actifs (ou de stratégie de traitement intermittent ou de traitement à dose réduite) (9). La mise en place d'études évaluant l'impact de l'allègement d'un traitement antirétroviral sur la réplication virale dans les compartiments génitaux est donc recommandée.

### 1.3.2. Co-infection VIH et VHB

Chez un patient ayant une infection chronique par le VHB (présence de l'AgHBs, voire présence isolée d'AchBc), il est recommandé de ne pas interrompre un ARV ayant aussi une activité antivirale sur le VHB (TDF, FTC ou 3TC), ou alors d'utiliser l'entécavir, mais cette décision devra prendre en



compte le risque préalable de mutation YMDD sur le VHB (identifiée ou non) chez des patients pré-exposés à la lamivudine.

**Le groupe d'experts recommande que les décisions relatives aux modifications de traitement dans les situations complexes, où de nombreux paramètres doivent être pris en compte, soient prises au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires [AIII].**

## 1.4. Suivi après un changement de traitement antirétroviral

Un contrôle systématique de la charge virale ARN-VIH plasmatique doit être réalisé à M1 et M3 après une modification thérapeutique pour s'assurer du maintien du succès virologique [BIII]. En cas de rebond de la réplication virale, un test génotypique de résistance doit être effectué avant la reprise du traitement précédent.

La tolérance clinique et biologique (créatinine, bilan hépatique) du nouveau traitement doit également être contrôlée à M1.

Après M3, si l'efficacité et la tolérance sont confirmées, le calendrier de surveillance semestrielle peut être repris.

## 2. Options pour simplifier la prise du traitement antirétroviral

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées, certaines étant encore en cours d'évaluation.

### 2.1. Diminution du nombre de prises

#### **IP/r en 2 prises vers IP/r 1 prise**

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont par rapport aux IP/r plus anciens une plus grande simplicité de prise (une par jour, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. Il est donc facile de substituer un IP/r en bi-prise par darunavir/r ou atazanavir/r. Néanmoins, en cas de virus avec mutations de résistance dans la protéase, le darunavir associé au ritonavir doit être prescrit à la dose de 600/100mg deux fois par jour. Les formes combinées dans lesquelles l'IP est associé au cobicistat, permettront de diminuer encore le nombre de comprimés. Les IP ayant une barrière génétique élevée, cette stratégie de mono-prise d'IP peut être proposée pour les patients qui ont des difficultés d'adhésion au traitement. Une des contraintes de ce traitement est la prise avec un repas. Il existe des limites à la prescription au long cours des IP/r qui doit prendre en compte le profil lipidique du patient (10). Par ailleurs, les patients qui ont des concentrations plasmatiques élevées d'atazanavir ont plus de risque de développer une lithiase rénale (11) et biliaire (12).

### 2.2. Diminution du nombre de prises et du nombre de comprimés

Le développement des formes combinées associant plusieurs antirétroviraux administrés en une prise par jour permet de simplifier le traitement qui peut être pris en un seul comprimé par jour. A ce jour sont disponibles les associations fixes EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, et DTG/ABC/3TC qui est la seule forme combinée sans ténofovir. Le switch vers une forme combinée avec abacavir nécessite d'avoir vérifié l'absence de l'allèle HLA-B\*5701. Il convient également de ne pas interrompre un traitement efficace sur le VHB chez les personnes ayant une hépatite B chronique.

#### **Switch de RAL+TDF/FTC vers EVG/c/TDF/FTC forme combinée**

On dispose d'une seule étude, dans laquelle 48 patients en succès virologique sous raltégravir en 2 prises par jour en association avec TDF/FTC depuis une médiane de 34 mois ont reçu EVG/c/TDF/FTC en une prise par jour. A 48 semaines, tous les sujets sont restés en succès immunovirologique, et leur débit de filtration glomérulaire est resté stable (13). Aucun effet indésirable de grade 3/4 n'a été observé et la tolérance du nouveau traitement a été bonne. Le cobicistat pose cependant comme le ritonavir le problème de la gestion des interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4.

## 2.3. Diminution du nombre de comprimés

### **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par EVG/c/TDF/FTC ou EVG/c/TAF/FTC**

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé sur 48 semaines chez 433 patients, en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 IP/r (40% atazanavir, 40% darunavir, 17% lopinavir), le remplacement de l'IP/r par EVG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras (14). Un essai randomisé ouvert a comparé sur 48 semaines chez 212 femmes en succès virologique sous un traitement par ténofovir DF/emtricitabine + ATV/r l'introduction de l'association EVG/c/TAF/FTC en un comprimé unique par jour à la poursuite du traitement en cours. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure à la stratégie de maintien sur le plan virologique. Dans le groupe EVG/c/TAF/FTC, comparativement au groupe maintien, il y a eu une amélioration significative de la densité minérale osseuse rachidienne et de la protéinurie tubulaire ainsi qu'une augmentation significative du cholestérol total et de ses fractions LDL et HDL, sans modification significative du rapport cholestérol total/HDL (Hodder S, CROI 2017, Abs. 443).

### **Remplacement de INNTI + 2 INTI par EVG/c/TDF/FTC**

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-NNRTI a comparé sur 48 semaines chez 434 patients en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz 78%, névirapine 17%) le remplacement de l'INNTI par EFG/c/TDF/FTC en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec INNTI. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'INNTI sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras et une amélioration des symptômes neuropsychiques a été rapportée par les patients randomisés dans le bras elvitégravir/c (15).

### **Remplacement d'une trithérapie efficace par ABC/3TC/DTG**

Un essai randomisé compare la poursuite d'une trithérapie [2 INTI + un 3<sup>ème</sup> agent qui peut être INNTI (31%), IP/r (42%) ou INI (26%)] au remplacement de ce traitement par ABC/3TC/DTG en un comprimé quotidien chez 551 patients en succès virologique. Les résultats à S24 ont montré la non-infériorité du switch, l'absence d'échec virologique dans les 2 bras, une amélioration significative de la satisfaction vis-à-vis du traitement chez les patients sous ABC/3TC/DTG mais plus d'effets indésirables dans le bras ABC/3TC/DTG, avec 10 arrêts de traitement pour effets indésirables dans ce bras (contre 0 dans le bras "poursuite du traitement antérieur") (B. Trottier, ICAAC 2015, abstract 120).

### **Remplacement de IP/r+TDF/FTC par RPV/TDF/FTC**

Le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine a été évalué dans un essai randomisé ouvert de non-infériorité chez 476 patients en succès virologique depuis plus de 6 mois sous une 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'une trithérapie associant 2 INTI et un IP/r. Les patients du bras intervention recevaient l'association fixe RPV/TDF/FTC en un comprimé par jour, les patients du bras témoin poursuivaient leur traitement en cours au moment de l'inclusion. La non-infériorité a été démontrée à 24 semaines : succès virologique chez 93,7% et 89,9% des patients des groupes intervention et témoin, respectivement. Les patients du bras témoin ont reçu l'association fixe RPV/TDF/FTC à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine. A S48, 4/7 patients en échec virologique présentaient des virus avec mutations de résistance aux INTI et INNTI. Le cholestérol total, le LDL et les triglycérides s'améliorent significativement après changement pour RPV/TDF/FTC (16).

Dans une étude observationnelle où 508 patients ont débuté RPV/TDF/FTC pour simplifier un traitement antirétroviral efficace en cours, 31 patients ont arrêté RPV/TDF/FTC pour des raisons de tolérance ou d'échec virologique. Le traitement antérieur n'était pas associé à l'échec, mais aucun échec n'est survenu chez des personnes qui étaient sous efavirenz ou raltegravir avant le changement de traitement. Ce traitement simplifié a permis d'améliorer le profil lipidique, en particulier chez les personnes préalablement sous IP/r (17).

La simplification vers l'association RPV/TDF/FTC a l'avantage d'être mieux tolérée, d'avoir un prix proche de celui de l'association à dose fixe EFV/TDF/FTC et un coût moindre que celles à base d'inhibiteur de l'intégrase.

Avant changement d'un traitement vers RPV, il convient d'analyser les données de résistance génotypique disponibles, en tenant compte des informations suivantes :

- En cas de mutation K103N isolée, un changement pour une association de TDF/FTC avec RPV n'est en général pas à risque d'échec thérapeutique (16).
- Il convient de rechercher systématiquement un polymorphisme sur le codon 138 (mutations E138A/G/K/Q/E), susceptible de diminuer la réponse à la RPV, par l'analyse des génotypes disponibles sur l'ARN-VIH plasmatique (avec réinterprétation à l'aide des algorithmes les plus récents) ou à défaut en prescrivant un génotype sur l'ADN-VIH intracellulaire.

## 2.4. Diminution de dose

### **Trithérapie INNTI/INTI**

L'essai ENCORE1, réalisé chez des patients naïfs de traitement, a montré que l'efficacité d'une dose d'efavirenz de 400 mg associée à ténofovir/emtricitabine était non inférieure à celle d'une dose de 600 mg, avec une diminution des effets indésirables (18;19). La diminution de la dose d'efavirenz est théoriquement possible (en l'absence d'association avec un médicament inducteur enzymatique, comme la rifampicine) chez des patients qui auraient des effets indésirables imputables à cet ARV, avec la contrainte de passer à 2 comprimés d'efavirenz à 200 mg/j à associer au comprimé des 2 INTI combinés.

### **Trithérapie de type IP/r+INTI**

La réduction de dose de darunavir/r de la dose standard de 800/100 mg/j à 600/100 mg/j chez des patients en succès virologique a été évaluée dans un essai randomisé de maintien vs réduction de dose chez 100 patients. Cinq échecs (dont 3 virologiques) vs 3 (dont 2 virologiques) ont été observés dans les bras 600 mg et 800 mg respectivement. Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez 15 patients de chaque bras, sans montrer de différence significative en termes d'AUC et de Cmin (20).

L'essai en cours ANRS Darulight, ouvert non comparatif, a pour objectif d'évaluer chez des personnes ayant une charge virale < 50 copies/ml sous trithérapie comprenant darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) + 2 INTI, la possibilité de réduire la dose de darunavir à 400 mg/j en maintenant la charge virale < 50 copies/ml.

Il a été récemment montré dans un essai randomisé réalisé en Thaïlande comparant ATV/r aux doses de 200/100 mg/j et 300/100 mg/j chez 559 patients en succès virologique sous une trithérapie avec IP/r (lopinavir/r dans 85% des cas) que la dose de 200/100 mg/j était à S48 non-inférieure sur le plan virologique à la dose 300/100 mg/j et conduisait à moins d'arrêts de traitement (Bunupuradah T, IAS 2015, abstract TUAB0101). Ces données méritent d'être confirmées sur le long terme et dans d'autres contextes.

À ce jour, **aucune stratégie de diminution de dose d'IP/r ne peut être recommandée.**

## 2.5. Diminution du nombre d'antirétroviraux

### **2.5.1. Passage à une bithérapie**

*Avec 1 IP/r et 1 INTI*

Ce type d'association a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques.

Dans l'essai randomisé ouvert OLE, 250 patients en succès virologique sous une association lopinavir/r + 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=127) ou passer à la bithérapie lopinavir/r + lamivudine (n=123). À 48 semaines en analyse en intention de traiter, l'indétectabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 86,6% et 87,8% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables (21).

Dans l'essai pilote AtLaS qui a évalué le switch par atazanavir/r 300 mg/100 mg + lamivudine chez 40 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r+lamivudine+1 INTI, 9 patients étaient en échec de la stratégie à 144 semaines, dont 2 avec échec virologique sans résistance. Si cette stratégie a permis une amélioration de la filtration glomérulaire, de la densité minérale osseuse et une diminution de la graisse tronculaire, 7 patients ont eu des lithiases rénales possiblement liées à l'atazanavir (22). Dans l'essai randomisé ouvert SALT, 286 patients en succès virologique sous une trithérapie conventionnelle avec 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=143) ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine (n=143). À 48 semaines en

analyse per-protocole, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 78% et 84% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables (23). Dans l'essai randomisé ouvert ATLAS-M, 266 patients en succès virologique sous une trithérapie associant atazanavir/r + 2 INTI ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie ou passer à la bithérapie atazanavir/r + lamivudine. En analyse per-protocole, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue à 48 semaines chez 79,8% et 90,1% des patients respectivement (24) et à 96 semaines chez 65,6% et 77,8 % des patients respectivement (Gagliardini R, HIV Glasgow 2016, Abs. O121), démontrant la non-infériorité et la supériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement en termes d'effets indésirables.

Dans l'essai DUAL, 249 patients en succès virologique sous une association darunavir/r + 2 INTI (TDF/FTC ou ABC/3TC) ont été randomisés pour poursuivre leur trithérapie (n=123) ou passer à la bithérapie darunavir/r + lamivudine (n=126). A 48 semaines selon analyse en intention de traiter, l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique était maintenue chez 93 % et 89% des patients respectivement, démontrant la non-infériorité du switch vers la bithérapie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes d'effets indésirables et il n'y a pas eu de sélection de mutations de résistance (Pulido F, HIV Glasgow 2016, Abs. O331)

***Il existe donc un ensemble d'essais démontrant qu'un switch par IP/r + 3TC permet de maintenir le succès virologique chez la plupart des patients. Cette stratégie peut donc être proposée, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.***

#### *Association Dolutégravir/lamivudine*

Les résultats préliminaires (à S40) de l'essai ouvert non comparatif ANRS Lamidol ayant pour objectif d'étudier le maintien de l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir/lamivudine chez 104 patients en succès virologique prolongé sous une trithérapie antirétrovirale montrent qu'il n'y a eu que trois échecs de la stratégie (Joly V, CROI 2017, Abs. 458). ***Dans l'attente des résultats définitifs, cette stratégie ne peut être recommandée pour le moment.***

#### *Bithérapie sans INTI*

- *Association raltégravir + maraviroc*

L'essai ANRS ROCnRAL a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant 2 INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de 5 échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans 3 cas, changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et 2 effets indésirables graves (25). ***Cette association ne peut donc pas être recommandée.***

- *Association IP/r + raltégravir*

L'association raltegravir + IP/r (atazanavir, darunavir/r ou lopinavir/r), en relais d'un traitement virologiquement efficace, a été évaluée dans de petites études pilotes qui ont montré que le succès virologique est maintenu dans la plupart des cas. Ce type de schéma présente toutefois l'inconvénient de nécessiter une administration bi-quotidienne et d'être plus onéreux. Pour ces raisons et compte tenu du nombre limité de patients évalués, ***cette stratégie ne peut être recommandée. Elle peut toutefois être considérée dans des situations particulières imposant l'arrêt de tout INTI.***

- *Association IP/r + INNTI*

Dans un essai randomisé ouvert chez 60 patients en succès virologique sous trithérapie avec IP/r depuis au moins 6 mois, la poursuite de cette trithérapie a été comparée au switch par darunavir/r + rilpivirine. Les pourcentages de sujets maintenant le succès virologique étaient respectivement de 90,1% et 100% à S24 et de 93,4% et 96,7% à S48 (26). En raison du petit nombre de sujets évalués, l'essai ne permet pas de conclure à la non infériorité de ***cette stratégie de switch qui ne peut donc être recommandée.***

- *Associations INI + INNTI*

Le changement d'une trithérapie en succès pour l'association raltégravir + névirapine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives (27) et ne peut donc pas être recommandée.

L'essai ANRS ETRAL évalue l'association raltégravir + étravirine.

L'association dolutégravir + rilpivirine a été évaluée dans deux essais randomisés ouverts identiques (SWORD 1 et SWORD 2) chez 1024 patients en succès virologique depuis plus de 12 mois sous une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et n'ayant jamais présenté d'échec virologique. La poursuite de la trithérapie en cours a été comparée au switch par dolutégravir + rilpivirine. Le pourcentage de sujets ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml à S48 était de 95 % dans les 2 groupes, et la non-infériorité de la stratégie de switch a été démontrée. Il y a eu 2 échecs virologiques dans chaque groupe. La fréquence d'effets indésirables liés au traitement et conduisant à l'arrêt du traitement était toutefois supérieure dans le groupe "switch" à celle du groupe "poursuite du traitement" (Llibre JM CROI 2017, Abs. 44LB).

***Au vu des résultats des essais SWORD, le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.***

### **2.5.2. Monothérapies d'IP/r**

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours (28). Cependant, la différence d'efficacité est faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r. Par ailleurs, la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la ré-introduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93% des cas.

Ces différentes études ont permis d'identifier les facteurs associés au maintien du succès virologique sous monothérapie d'IP/r : utilisation de lopinavir/r ou darunavir/r, bonne observance du traitement, absence d'échec virologique antérieur sous IP, ADN-VIH bas (< 2,3 log<sub>10</sub>/10<sup>6</sup> PBMC) et durée prolongée du succès virologique sous trithérapie. Sur ce dernier point, le groupe d'experts recommande que cette durée soit au moins de 24 mois.

Plus récemment, l'essai randomisé ouvert PIVOT a également montré la non-infériorité du switch vers une monothérapie d'IP/r vs la poursuite d'une trithérapie en termes de pertes d'options thérapeutiques en cas d'échec virologique, même si la fréquence des échecs virologiques était significativement plus élevée sous monothérapie d'IP/r (29).

L'atazanavir/r en monothérapie de maintenance n'est pas recommandé en raison d'un taux élevé d'échecs virologiques, comme démontré dans l'essai randomisé MODAt, maintien de la trithérapie atazanavir/r + 2 INTI vs monothérapie d'atazanavir/r (30).

***Si le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r est envisagé chez un patient (en tenant compte des considérations générales), le switch doit reposer sur l'utilisation de darunavir/r. La monothérapie d'IP/r permet de plus de réduire le coût de traitement de moitié.***

### **2.5.3. Monothérapie par dolutégravir**

Deux études observationnelles non comparatives ont évalué le switch vers une monothérapie par dolutégravir chez des sujets en succès virologique naïfs d'inhibiteur d'intégrase ou n'ayant jamais eu d'échec virologique sous un traitement en comportant, l'une chez 33 patients (31), l'autre chez 28 patients (Katlama C., EACS 2015, Abs PS4/4). A S24, un échec virologique a été observé chez un et 3 patients respectivement. Un essai thérapeutique randomisé, conduit chez 104 patients en succès virologique sous trithérapie conventionnelle sans antécédent d'échec virologique ni résistance documentée, a été interrompu prématurément après la survenue de huit échecs virologiques dans le bras "monothérapie dolutégravir", avec sélection de mutations de résistance aux INI chez trois des six patients pour lesquels l'intégrase a pu être séquencée (Wijting I, CROI 2017, Abs. 451LB). Il ressort de ces études que la puissance et la barrière génétique de la monothérapie par dolutégravir sont insuffisantes pour permettre son utilisation en monothérapie de maintenance.

**Le switch par monothérapie de dolutégravir n'est pas recommandé.**



## 2.6. Retrait du ritonavir en association avec atazanavir

Le retrait du ritonavir en augmentant la dose d'atazanavir à 400 mg, en association avec lamivudine et abacavir a été évalué dans 2 études (ARIES et ASSURE) et permet de maintenir une charge virale indétectable tout en améliorant le bilan lipidique (32-34). **Cette option ne devrait être choisie que pour des patients dont l'adhésion au traitement est maximale.**

## 2.7. Remplacement de TDF par TAF

Le remplacement de TDF par TAF a été évalué dans un essai randomisé ouvert conduit chez 1443 patients en succès thérapeutique depuis au moins 96 semaines sous un traitement antirétroviral comportant du TDF en association avec l'une des 4 options suivantes : elvitégravir/c et emtricitabine, efavirenz et emtricitabine, atazanavir/c et emtricitabine ou atazanavir/r et emtricitabine. Un tiers des patients randomisés a poursuivi le traitement en cours (444 patients) et 959 patients ont eu leur traitement remplacé par l'association en un comprimé unique quotidien EVG/c/FTC/TAF. À S48, le pourcentage de patients maintenant une charge virale <50 copies /ml était de 93 % dans le bras TDF et de 97 % dans le bras TAF (différence ajustée 4,1 %, IC 95 % 1,6 – 6,7), démontrant la non infériorité de la stratégie de remplacement de TDF par TAF. Dans le sous-groupe des patients qui étaient sous EVG/c/FTC/TDF au moment de la randomisation, le taux de succès à S48 était le même dans les 2 groupes (98% et 97%). Le nombre d'effets indésirables était identique dans les 2 groupes, avec toutefois plus d'effets indésirables liés au traitement dans le bras TAF. La densité minérale osseuse et le débit de filtration glomérulaire étaient significativement améliorés dans le bras TAF comparativement au bras TDF (35). Ces résultats ont été confirmés à S96 (Raffi F, HIV Glasgow 2016, Abs. 0125)

Le remplacement de TDF par TAF a également été évalué dans un essai randomisé chez 630 patients en succès virologique depuis au moins six mois sous un traitement par TDF/FTC/RPV. La moitié des patients a poursuivi ce traitement et l'autre moitié a reçu l'association TAF/FTC/RPV. La non-infériorité virologique du switch a été démontrée à S48 avec un taux de succès virologique identique dans les deux groupes (94 %). Il n'y a eu que 0,1 % d'arrêts de traitement pour événement indésirable dans les deux groupes. Une amélioration significative du débit de filtration glomérulaire et de la densité minérale osseuse a été observée sous TAF (Orchin C, HIV Glasgow 2016, Abs. O124)

**En mai 2017, le TAF n'est accessible en France qu'au sein de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF. Le prix des autres associations comprenant du TAF, dont la mise à disposition est attendue ces prochains mois, n'est pas encore connu. Des formes génériques de produits contenant du TDF (TDF/FTC, TDF/FTC/EFV) seront disponibles prochainement et permettront de diminuer le coût des traitements antirétroviraux. Enfin le recul d'utilisation du TAF reste limité. Pour toutes ces raisons, le groupe d'experts ;**

- recommande le remplacement des traitements avec EVG/c/FTC/TDF par EVG/c/D+FTC/TAF chez les patients sans hyperlipidémie et à faible risque cardiovasculaire,
- n'émet pas pour le moment de recommandations sur des options de switch vers les autres associations contenant du TAF tant que celles-ci ne sont pas disponibles en France et que leur prix n'est pas connu.

## 2.8. Diminution du nombre de jours de traitement

### Prises discontinues

L'essai randomisé BREATHER (traitement continu vs discontinu 5 jours/7) a montré chez 199 jeunes PVVIH (8-24 ans) en succès virologique sous une trithérapie à base d'efavirenz et sans antécédent d'échec virologique, que la prise du traitement 5 jours/7 était non inférieure à la poursuite d'un traitement 7 jours/7 (36).

L'essai ouvert ANRS162-4D a évalué la stratégie de prise du traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 chez 100 adultes (médiane du nadir des lymphocytes CD4 282/mm<sup>3</sup>) en succès virologique sous une trithérapie avec TDF/FTC (89 patients) ou ABC/3TC (11 patients) et INNTI (71 patients) ou IP/r (29 patients) depuis au moins 12 mois. A S48, 96 patients étaient toujours en succès thérapeutique sous le schéma 4 jours/7, un patient avait quitté l'étude, et 3 patients avaient présenté un échappement virologique corrigé par la reprise d'un schéma 7 jours/7 (de Truchis P, AIDS2016, abs. THPEB063).



Cette stratégie de prise discontinue n'a pas encore été évaluée chez des patients dont le 3<sup>ème</sup> agent est un INI. Un essai ANRS (QUATUOR) va débiter prochainement pour évaluer cette situation.

***Au cas par cas, dans des conditions similaires à celles des études réalisées, une stratégie de prise discontinue, 4 ou 5 jours sur 7 peut être envisagée.***

***Antirétroviraux à longue durée d'action***

Des formes galéniques permettant une injection IM par mois sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I/II avec l'association du cabotégravir, un analogue du dolutégravir et la rilpivirine. Ces formes pourraient être intéressantes pour les patients qui ont du mal à prendre un traitement quotidien ou pour la PrEP. Cependant la persistance de l'exposition pendant plusieurs semaines pourrait être problématique en cas de survenue d'effets indésirables (37).

### 3. Tableau synoptique des principaux essais de « switch »

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
<b>Diminution du nombre de prises et comprimés</b>							
Mills (13)	48	FTC/TDF + raltégravir 2x/jour	Etude non comparative	FTC/TDF/ elvitégravir/ cobicistat	ARN VIH < 50 c/mL à S48	100%	
<b>Diminution du nombre de comprimés</b>							
<b>IP/r vers EVG</b>							
STRATEGY-PI (14)	438	ténofovir/emtricitabine + IP/r (première ou deuxième ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	87%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitégravir		94%	
<b>INNTI vers EVG</b>							
STRATEGY-NNRTI (15)	434	ténofovir/emtricitabine + INNTI (1ère ou 2ème ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	88%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ cobicistat/ elvitégravir		93%	
<b>IP/r vers RPV</b>							
SPIRIT (16)	482	2 INTI + 1 IP/r (succès de 1ère ou 2ème ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	89,9%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ rilpivirine (cp unique)		93,7%	
<b>IP/r ou INNTI ou INI vers DTG</b>							
STRIIVING (ICAAC 2015, abstract 120)	551	2 INTI + 1 IP/r ou 1 INNTI ou 1 INI	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	88%	Non infériorité démontrée
				abacavir/3TC/ dolutégravir (cp unique)		85%	
<b>Diminution de dose</b>							
ENCORE1 (18) et (19)	636	Naïfs d'ARV	Etude randomisée 1/1	ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S48	92,2%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		94,1%	
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S96	90,6%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/emtricitabine/ efavirenz 400 mg		90%	
DRV600 (20)	100	2 INTI + darunavir/r 800/100	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	94%	Non infériorité démontrée
				2 INTI + darunavir/r 600/100		90%	

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique (juillet 2017)

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
<b>Diminution du nombre d'ARV</b>							
Passage à bithérapie IP + 1 INTI							
OLE (21)	250	1 INTI + FTC/3TC + 1 lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	86,6%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r + lamivudine		87,8%	
AtLaS (22)	40	2 INTI + atazanavir/r	Etude ouverte	atazanavir/r + lamivudine	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	
ATLAS-M (HIV Glasgow 2016, Abs. O121)	266	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48 et S96	80%	Non infériorité démontrée
				atazanavir/r + lamivudine		66%	
DUAL (HIV Glasgow 2016, Abs. O331)	249	2 INTI + darunavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	93%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + lamivudine		89%	
SALT (23)	286	2 INTI + 3ème agent (succès de première ligne)	Etude randomisée 1/1	2 INTI + atazanavir/r	ARN VIH < 50 c/mL à S48	78%	Non infériorité démontrée
				3TC + atazanavir/r		84%	
<b>Maraviroc + raltégravir</b>							
ROCnRAL (25)	44	2 INTI + 3ème agent (virus de tropisme R5)	Etude pilote ouverte	maraviroc 2 x 300 mg + raltégravir 2 x 400 mg	ARN VIH < 50 c/mL à S24	arrêt prématuré après 7 échecs dont 5 virologiques	
<b>IP/r + raltégravir</b>							
KITE (38)	60	2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	92%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r 400/100 mg X 2/j + raltégravir 400 mg x 2/j		88%	
SPARE (39)	58	ténofovir/emtricitabine + lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96,7%	Non infériorité démontrée
				darunavir/r + raltégravir 800 mg/j		85,7%	
<b>INI + INNTI</b>							
Reliquet (27)	39	traitement incluant de la névirapine, naïfs d'anti-intégrase	Etude pilote ouverte	névirapine 400 mg/j + raltégravir 2 x 400 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	82%	
SWORD (CROI 2017, Abs. 44LB)	1024	2 INTI + 3ème agent	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	Non infériorité démontrée
				Dolutégravir 50 mg/j + rilpivirine 25 mg/j		95%	
<b>Monothérapies d'IP/r</b>							
PIVOT (29)	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				monothérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	
MODAt (30)	103	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85%	Non infériorité NON démontrée
				atazanavir/r 300/100 mg		73%	
<b>Retrait du ritonavir</b>							
ARIES (32)	369	abacavir/lamivudine + atazanavir/r (succès de 1ère ligne)	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S108	73%	Non infériorité démontrée
				abacavir/lamivudine + atazanavir		77%	
ASSURE (33;34)	296	ténofovir/FTC + atazanavir/r	Etude randomisée 2/1	ténofovir/FTC + atazanavir	ARN VIH < 50 c/mL à S24	86,9%	Non infériorité démontrée
				Poursuite du même traitement		86,6%	

				2 INTI + raltégravir		89,2%	
				2 INTI + maraviroc		86%	
<b>Diminution du nombre de jours de traitement</b>							
ANRS 162-4D (IAC 2016, Abs. THPEB063)	100	2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r	Etude ouverte non comparative	Même traitement 4 jours / 7	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96%	
BREATHER (36)	199	2 INTI + efavirenz	Etude randomisée 1/1	Même traitement tous les jours	ARN VIH > 50 c/mL à S48	7%	Non infériorité démontrée
				Même traitement 5 jours / 7		6%	

## 4. Options pour corriger et prévenir la toxicité d'un traitement antirétroviral dans les principales situations

### 4.1. Toxicité rénale des antirétroviraux

La question de modifier/d'optimiser le traitement ARV doit se poser pour toute personne présentant des anomalies rénales préexistantes et/ou à risque d'en développer. Seront considérées d'une part les anomalies liées au VIH et/ou à la néphrotoxicité potentielle des ARV et d'autre part, les comorbidités susceptibles d'altérer la fonction rénale et/ou la néphrotoxicité possible de leur traitement.

#### 4.1.1. Toxicité rénale intrinsèque des ARV

L'exposition à certains ARV peut conduire à une diminution du débit de filtration glomérulaire, le plus souvent d'origine tubulo-interstitielle, chez des patients ayant déjà une filtration glomérulaire diminuée (40). Les ARV incriminés sont essentiellement le ténofovir (TDF) et les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir, atazanavir, fosamprénavir et lopinavir (41-46). La réversibilité de l'atteinte rénale est inconstante et survient souvent à distance de l'arrêt de l'ARV responsable. Chez les patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation du traitement, les mêmes ARV, TDF, ATV/r et LPV/r, peuvent entraîner une dégradation de la fonction rénale, avec une incertitude pour l'ATV non boosté (47). Une baisse du DFG ou l'apparition d'une tubulopathie constitue une indication à mesurer la concentration plasmatique résiduelle du ténofovir en vue d'une éventuelle réduction de dose (un jour/deux) (48;49). L'actualisation récente du suivi rénal dans la cohorte D:A:D retrouve une incidence de 0,9% de maladie rénale chronique chez des patients ayant une fonction rénale normale à l'initiation d'un traitement ARV (50). Le risque relatif d'insuffisance rénale augmente avec le temps d'exposition aux ARV. A cinq ans, il est de 1,74 pour le TDF, de 2,11 pour le LPV/r et de 3,74 pour l'ATV/r.

Par ailleurs, une augmentation initiale de la créatininémie, liée à une interaction avec les transporteurs tubulaires de la créatinine et sans baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) est observée avec le cobicistat, le dolutégravir (DTG) et dans une moindre mesure avec la rilpivirine (51;52). Ainsi, une élévation de la créatininémie est observée lorsque le cobicistat est prescrit comme potentialisateur de l'élvitégravir (EVG) et d'un autre IP, ATV/c, darunavir (DRV/c), à la place du RTV dans les semaines qui suivent l'introduction du traitement, qui reste stable ultérieurement. Les paramètres urinaires ne sont pas modifiés dans cette situation (53).

#### 4.1.2. Situations à risque majoré de maladie rénale

L'âge, le sexe féminin, l'origine africaine ou antillaise, l'existence d'un diabète ou d'une hypertension artérielle sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale en population générale, qu'on retrouve chez les patients infectés par le VIH, ce d'autant que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes dans cette population. De plus, la contamination VIH par l'usage de drogues par voie intraveineuse, une co-infection par le VHB ou le VHC, une infection VIH avancée (sida, nadir de lymphocytes CD4 bas ou nombre bas sous traitement ARV) sont également associées à une incidence plus élevée de maladie rénale (42;46;47;54). Ces facteurs devront être pris en considération pour le choix des ARV, le suivi néphrologique et la modification rapide du traitement en cas de dégradation persistante de la fonction rénale. L'introduction pour une maladie intercurrente d'un traitement potentiellement néphrotoxique (antibiotiques, anticancéreux,...) devra également faire reconsidérer la prescription des ARV en cours.

#### 4.1.3. Adaptation posologique des ARV et contre-indications en cas d'insuffisance rénale

Une adaptation posologique est proposée pour les ARV éliminés par voie rénale (Cf. [annexe "Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine"](#))

Elle concerne essentiellement la lamivudine (3TC), l'emtricitabine (FTC) et la zidovudine (ZDV), qui peuvent être poursuivies à une dose adaptée au degré d'insuffisance rénale. Le TDF doit être prescrit à demi-dose (un jour sur deux) dès que la clairance de la créatininémie se situe entre 30 et 50 ml/min ; il doit être interrompu pour une clairance inférieure à 30 ml/min, qui constitue une contre-indication à sa prescription. L'association E/C/F/TDF (Stribild®) est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG inférieur à 70 ml/min et sa prescription doit être prudente entre 70 et 90 ml/min.

Une alternative au TDF est l'abacavir (ABC), sous réserve de la négativité de l'allèle HLA-B\*5701, dont la dose n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale. Le ténofovir alafénamide (TAF), dont la toxicité rénale est moindre que celle du TDF (55;56) en association coformulée avec emtricitabine, elvitégravir et cobicistat, s'est avéré également bien toléré dans un essai ouvert non comparatif de switch par EVG/c/FTC/TAF chez 242 patients en succès virologique sous divers traitements antirétroviraux et ayant un DFG stable, compris entre 30 et 70 ml/min (57).

Une diminution significative du débit de filtration glomérulaire (> 10 ml/min sur 12 mois) sous ATV/r, LPV/r, EVG/c, DTG et RPV doit faire rechercher une maladie rénale préexistante ou évolutive, en lien ou non avec le VIH ou une comorbidité, et faire envisager un changement d'ARV selon les résultats.

**Le groupe d'experts recommande [AII] :**

- **d'explorer toute anomalie rénale;**
- **de surveiller la fonction rénale après toute introduction d'ARV, pour différencier 1) les situations avec élévation rapide mais limitée de la créatininémie liée à une diminution de la sécrétion tubulaire de créatinine (+ 10-12  $\mu\text{mol/L}$  à M1 stable à M3), observées avec DTG, RPV, EVG et IP/c ; 2) les altérations progressives de la fonction rénale liées soit à une toxicité des ARV, soit à la survenue d'une comorbidité rénale liée ou non au VIH, soit à la co-prescription d'un autre médicament néphrotoxique ;**
- **d'évoquer une possible toxicité rénale après exposition prolongée à l'ATV/r et au LPV/r, associés ou non au TDF;**
- **d'adapter le traitement ARV en cas d'insuffisance rénale en considérant les options suivantes :**
  - **1) quand le DFG est compris entre 50 et 30 mL/min ; réduire la dose de TDF ou envisager le remplacement du TDF par le TAF si la prescription de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF (seule forme galénique comportant du TAF mise à disposition en France en mai 2017) est adaptée à la situation du patient, ou par l'ABC en l'absence d'infection par le VHB et si l'allèle HLA-B\*5701 est négatif;**
  - **2) envisager le remplacement du traitement en cours par une association sans INTI, par exemple dolutégravir + rilpivirine lorsque c'est possible (notamment en l'absence d'infection par le VHB),**
  - **3) arrêter le TDF et le TAF si le DFG est < 30 ml/min ;**
  - **4) arrêter les IP/r en cas de diminution persistante et non expliquée du DFG ;**
  - **5) sans oublier d'adapter la dose de 3TC et FTC en fonction du DFG.**
- **de prendre en compte pour la prescription des ARV potentiellement néphrotoxiques a) les autres facteurs de risque de maladie rénale : âge, origine d'Afrique sub-saharienne et des Antilles, diabète, HTA, infection VIH avancée, co-infection par le VHB ou le VHC, et b) la prescription d'autres médicaments néphrotoxiques.**

## 4.2. Toxicité osseuse des antirétroviraux

La question de modifier le traitement antirétroviral doit se poser chez toute personne présentant des facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute,  $\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$ , homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score  $\leq -2,5$  ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie  $\geq 20\%$  (FRAX score calculable sur

<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>). La validité de ce score est néanmoins discutée chez le patient infecté par le VIH (58).

Le ténofovir entraîne une perte rénale de phosphate (toxicité tubulaire rénale) (59). Des études observationnelles ont confirmé son effet ostéopéniant en démontrant une augmentation des marqueurs du remodelage osseux sous ténofovir (60-62). Chez les personnes naïves de traitement antirétroviral, un traitement par abacavir + lamivudine (et efavirenz) n'induisait pas (63) ou significativement moins (64) de diminution de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres comme de la hanche, contrairement aux régimes incluant du ténofovir. Cette perte osseuse sous ténofovir était également significativement plus importante que sous zidovudine après un an (65), ou sous stavudine après un an et 3 ans de traitement (65;66). Chez les personnes prétraitées par antirétroviraux, la diminution de la densité osseuse à 2 ans dans un essai thérapeutique randomisé de switch était significativement plus importante sous TDF + emtricitabine que sous abacavir + lamivudine, même si aucune différence en termes de fracture n'était observée (67).

Les inhibiteurs de protéase ont été aussi associés à un sur-risque d'ostéopénie et d'ostéoporose dans plusieurs études, la prévalence d'ostéopénie sous inhibiteurs de protéase allant de 50% (68) à 71% (69), potentiellement du fait d'une augmentation de la résorption osseuse (70). Une autre hypothèse serait une inhibition du métabolisme de la vitamine D avec moindre production de 1,25-dihydroxyvitamine D (71), même si ce mécanisme ne saurait être univoque compte tenu du fait que cet impact sur la vitamine D est également (et surtout) observé avec l'efavirenz (72-79), alors qu'il n'a pas été retrouvé de sur-risque de déminéralisation osseuse avec l'efavirenz. Dans un essai randomisé chez des personnes naïves de traitement antirétroviral, la décroissance de la densité osseuse vertébrale à 48 semaines de traitement était plus importante chez les personnes sous traitement antirétroviral incluant un IP que chez celles sous trithérapie à base d'INNTI (80). Dans un autre essai, l'atazanavir/r induisait une diminution de la densité osseuse vertébrale significativement plus importante que l'efavirenz, quels que soient les INTI associés (63). Une tendance similaire était observée dans un autre essai comparant le lopinavir/r à l'efavirenz (65). La baisse de densité osseuse à 96 semaines semble cependant être moins importante sous atazanavir/r que sous lopinavir/r lorsqu'associés au ténofovir dans l'essai CASTLE (81). D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence d'effet délétère intrinsèque significatif des IP sur la densité osseuse (82-84).

Par contre, le raltégravir utilisé en association avec le darunavir/r (dans un essai comparatif avec darunavir/r + emtricitabine + ténofovir (62)) ou avec le lopinavir/r (dans un essai comparatif avec lopinavir/r+ 2INTI (85)), entraîne une moindre diminution de la densité osseuse à 48 semaines et 96 semaines, respectivement.

Il n'y a pas de données concernant les inhibiteurs d'intégrase plus récents.

***Le groupe d'experts recommande de proposer une modification du traitement antirétroviral aux patients traités par TDF et/ou IP et ayant des antécédents de fracture sévère à basse énergie, et/ou à risque élevé de chute, et/ou avec un T-score inférieur à 2,5 à l'ostéodensitométrie [AII].***

***Cette modification pourrait être (dans le respect des principes et règles rappelés dans le paragraphe 1) [BIII] :***

- ***1) Remplacement du TDF par TAF si la prescription de l'association fixe EVG/c/FTC/TAF (seule forme galénique comportant du TAF mise à disposition en France en mai 2017) est adaptée à la situation du patient ou par l'abacavir (si HLA B\*5701 négatif et absence d'infection par le VHB),***
- ***2) Remplacement de l'IP/r,***
- ***3) Introduction d'un traitement sans IP/r ni INTI, par exemple dolutégravir + rilpivirine lorsque c'est possible (notamment absence d'infection par le VHB).***

***Elle ne dispense pas des mesures thérapeutiques préventives, correctives et curatives appropriées à ces situations (Cf. chapitre "Comorbidités").***

### **4.3. Tolérance neuropsychique des antirétroviraux**

#### **4.3.1. Efavirenz**

La gestion des effets indésirables neuropsychiques induits par l'efavirenz est la situation qui reste la plus fréquente (86).



Les effets indésirables neurosensoriels de l'efavirenz sont le plus souvent observés en début de traitement (rêves anormaux, vertiges, sensation ébrieuse, céphalées), et en général résolutifs en quelques semaines. Néanmoins, ils peuvent d'une part être plus sévères d'emblée, d'autre part ne pas régresser et s'accompagner de syndrome dépressif chronique. Un doublement du risque d'idées et conduites suicidaires en rapport avec la prise d'efavirenz a été identifié dans une analyse de 4 essais randomisés chez des patients sous première ligne d'antirétroviraux (87). Ceci n'a en revanche pas été retrouvé dans 2 études observationnelles d'envergure (88;89).

La substitution de l'efavirenz est justifiée devant la survenue d'un syndrome dépressif caractérisé. La difficulté est de repérer d'autres troubles neuropsychiques, parfois chroniques (irritabilité, troubles de l'humeur, anxiété, stress, tendances paranoïaques, difficultés d'attention et de concentration avec baisse des performances professionnelles, difficultés relationnelles et affectives), parfois non perçues par le patient comme possiblement iatrogéniques mais impactant sa qualité de vie, et d'établir un lien entre ces troubles et le traitement antirétroviral. Une évaluation neuropsychiatrique simple et systématique des patients traités par efavirenz peut permettre de repérer ces symptômes et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une substitution de l'efavirenz (90).

Cette substitution doit se faire vers une association antirétrovirale aussi efficace.

Plusieurs options ont été évaluées :

- Le maintien de la même association antirétrovirale, en diminuant la dose d'efavirenz de 600 mg à 400 mg par jour afin d'améliorer la tolérance : une étude comparant les deux posologies en traitement de 1ère ligne a montré une fréquence d'effets indésirables rapportés au traitement significativement moins élevée dans le groupe 400 mg, atteignant cependant 39%, sans différence quant à la fréquence des événements psychiatriques (anxiété, dépression, stress) et quant à la qualité de vie (18). Cette modification supprime l'avantage du comprimé unique.
- Le relais par une association de 2 INTI et un autre INNTI peut permettre de conserver le même schéma thérapeutique en termes de classes antirétrovirales :
  - L'association ténofovir/emtricitabine/rilpivirine a l'avantage du comprimé unique. La stratégie de switch pour intolérance chez 49 patients en succès virologique d'une 1ère ligne de traitement incluant l'efavirenz depuis au moins 3 mois a été évaluée à S48 dans une étude ouverte et a montré l'absence d'effets indésirables (91).
  - Le relais par l'étravirine en situation de succès virologique a été évalué d'une part chez 38 patients avec effets indésirables neuropsychiatriques, par une étude en double aveugle contre placebo, montrant une réduction significative de l'insomnie, des rêves anormaux et de la nervosité, mais pas des signes de dépression (92) et d'autre part chez 58 patients sans effets secondaires, sans montrer de bénéfice (93). Ce relais ne permet néanmoins pas de maintenir une prise en comprimé unique quotidien.
  - Le relais par elvitégravir offre la possibilité d'un traitement en prise unique par l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat. Un essai randomisé ouvert mené chez 434 patients traités par ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz dans 78% des cas) et en succès virologique a montré une tolérance clinique et biologique comparable dans les 2 groupes de randomisation et une amélioration des symptômes neuropsychiatriques rapportée par les patients randomisés dans le groupe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (15). Plus récemment, l'association elvitégravir/c/emtricitabine/TAF a fait la preuve de son équivalence en termes d'efficacité, en comparaison de l'association comportant du TDF, avec une meilleure tolérance rénale et osseuse, conduisant à remplacer le TDF par le TAF dans cette indication.
  - Le relais par dolutégravir est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase 4 chez des patients en succès virologique avec des manifestations neuropsychiatriques.

#### **4.3.2. Autres antirétroviraux**

D'autres antirétroviraux que l'efavirenz peuvent aussi entraîner des effets indésirables neuropsychiatriques.

- Leur fréquence est évaluée dans les essais de première ligne à 17% pour la rilpivirine (vertiges 8% et troubles psychiatriques 15%), à 11% pour les céphalées sous étravirine.
- Des effets neuropsychiatriques sont rapportés avec les trois inhibiteurs d'intégrase avec une fréquence > 10% : céphalées, insomnie, vertiges, rêves anormaux, et plus rarement troubles de l'humeur, anxiété voire idées ou comportements suicidaires (94-97), ce qui doit conduire à les

utiliser avec prudence en cas d'antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Ces effets sont associés à des arrêts plus fréquents de traitement pour le dolutégravir dans des études retrospectives (98;99). La fréquence de ces manifestations neuropsychiques pourrait être liée aux concentrations plasmatiques de dolutégravir (Yagura H, CROI 2017, Abs. 426). Les patients doivent être prévenus du risque de leur survenue.

- Ces effets indésirables moins fréquents et moins connus que ceux de l'efavirenz, méritent d'être pris en compte dans la gestion des traitements de première ligne mais aussi des stratégies de switch, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

**Le groupe d'experts recommande :**

- **de réaliser un dépistage systématique des effets indésirables neuro-psychiques sous INNTI et sous INI, ce qui peut conduire à envisager un switch [BII].**

#### 4.4. Toxicité hépatique des antirétroviraux

La survenue d'une atteinte hépatique aiguë suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral doit bien évidemment faire évoquer la responsabilité de celui-ci et un remplacement rapide des antirétroviraux les plus à risque, que le mécanisme soit une réaction d'hypersensibilité (notamment avec l'abacavir, les INNTI, le maraviroc et certains inhibiteurs de protéase), ou exceptionnellement la survenue d'une acidose lactique (avec les INTI, zidovudine et lamivudine) (100) (Cf. chapitre « Comorbidités »).

En cas d'atteinte hépatique persistante, qu'elle soit liée ou non à l'existence d'une hépatite virale chronique associée, la responsabilité éventuelle des antirétroviraux dans la genèse et/ou l'aggravation potentielle des lésions hépatiques doit se poser, même si :

- il existe probablement une corrélation entre réplication virale VIH importante et risque d'atteinte hépatique, y compris chez les personnes vivant avec le VIH et non co-infectées par les virus des hépatites (101) ;
- un traitement antirétroviral efficace a donc probablement globalement un effet bénéfique quant au risque de survenue et au degré de fibrose hépatique chez les personnes vivant avec le VIH co-infectées ou non par le VHC (102).

La question d'une atteinte hépatique chronique se pose souvent en pratique devant l'apparition et la persistance d'une élévation des transaminases (même si l'augmentation des phosphatases alcalines est à prendre en compte). Ceci doit faire évoquer la possibilité d'une stéato-hépatite et d'une fibrose hépatique significative sous-jacentes, qui sont retrouvées respectivement dans 55% et 18% des cas dans une étude récente (103). Il convient donc de rechercher des arguments indirects en faveur d'une NASH ou d'une veinopathie portale oblitérante et d'en évaluer la gravité éventuelle (biologie, tests biochimiques d'évaluation de la fibrose, élastométrie hépatique, échographie ou IRM hépatique).

La responsabilité des antirétroviraux dans la genèse d'une atteinte hépatique chronique peut être évoquée dans différentes situations. L'hypertension portale non cirrhotique (liée à une hyperplasie nodulaire régénérative et à une veinopathie portale oblitérante) est particulièrement liée à une exposition à la didanosine (104). La toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques est aussi un facteur de risque de stéato-hépatite et de fibrose hépatique (105-107). Comme l'insulino-résistance est un facteur de risque de stéatose hépatique, le rôle délétère des inhibiteurs de protéase du VIH a été avancé. Cependant, une étude récente a montré une corrélation inverse entre la durée d'exposition aux IP et une valeur élevée d'élastométrie hépatique (108).

**En cas d'atteinte hépatique persistante apparaissant sous traitement antirétroviral, notamment devant une élévation des transaminases, le groupe d'experts recommande de :**

- **rechercher et prendre en charge d'autres facteurs de toxicité hépatique (notamment alcool, co-infections virales, médicaments, syndrome métabolique, prise de poids) [BII] ;**
- **s'assurer de l'absence de surdosage des antirétroviraux potentiellement responsables d'une toxicité directe [BIII] ;**
- **envisager une modification du traitement antirétroviral, que ce soit en l'absence d'autre cause identifiée ou en cas de comorbidité hépatique évolutive [BII], en arrêtant si possible les ARV incriminés, et en les remplaçant par des ARV moins toxiques (raltégravir, dolutégravir, rilpivirine, étravirine, maraviroc), a fortiori en présence d'une insulino-résistance, de troubles lipidiques ou d'une stéatose hépatique.**

## 4.5. Impact des ARV sur le risque cardiovasculaire, les paramètres lipidiques et la lipodystrophie

### 4.5.1. Risque cardiovasculaire et paramètres lipidiques

Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 10% des décès chez les PVVIH en France (109). Certains ARV contribuent probablement au risque cardio-vasculaire, mais des données récentes suggèrent que leur rôle est marginal dans ce risque, en 2016, d'autant que les principales associations prescrites ne contiennent plus les ARV les plus incriminés :

- une étude de la cohorte Kaiser Permanente portant sur près de 25 000 PVVIH suivis en Californie entre 1996 et 2011 a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH par rapport à la population générale a significativement diminué sur cette période, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière période de l'étude (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les années 2010-2011) (110)
- L'analyse des IDM rapportés dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH-ANRS CO4) montre que le sur-risque chez les PVVIH par rapport à la population générale a diminué sur la période 2000-2009. Chez les PVVIH en succès immuno-virologique depuis au moins 2 ans, le risque est équivalent à celui de la population générale (RR 1,0 ; IC95% 0,7-1,4 pour les hommes et 0,1-3,8 pour les femmes) (Balde A, EACS 2015, Abstract PE/15/46)
- une étude de la cohorte Danoise (Danish HIV cohort) ayant porté sur 3251 PVVIH ne retrouve pas de sur-risque d'IDM chez les PVVIH non-fumeurs par rapport à la population générale et estime que la part du risque d'IDM attribuable au tabagisme, passé ou présent, est de 72% chez les PVVIH vs. 24% dans la population générale (111).
- Une étude réalisée au sein de la collaboration de cohortes NA-ACCORD observe une augmentation de risque d'IDM en rapport à l'utilisation récente d'abacavir. Le risque relatif était compris entre 1 et 2, ce qui était significatif dans les modèles analogues à ceux construits dans l'étude D:A:D et dans les modèles restreints aux patients naïfs d'ARV, mais non significatif dans les modèles ajustés sur les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels (Palella FJ, CROI 2015, Abstract 749LB).
- Des données récentes issues de la cohorte D:A:D ont apporté des arguments en faveur d'une augmentation du risque cardiovasculaire avec le darunavir/r (Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB).

Les principales données relatives à l'impact sur le risque cardio-vasculaire des modifications du traitement ARV chez les patients en succès virologique portent sur les paramètres lipidiques :

- L'essai SWIFT a démontré la non-infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine en termes d'efficacité virologique, avec une amélioration des paramètres lipidiques (112).
- L'essai SPIRIT a montré que le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine permet le maintien du succès virologique et améliore les paramètres lipidiques (16).
- L'essai ETRASWITCH a montré, chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, que le remplacement de l'IP/r par l'étravirine permet de maintenir l'efficacité virologique et d'améliorer les paramètres lipidiques (113).
- L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, s'accompagne d'une amélioration significative des paramètres lipidiques tout en maintenant le succès virologique (114;115).
- Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiques, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir se soldait par une diminution du cholestérol total et du LDL (116).
- Dans l'essai STRATEGY-PI, l'introduction d'EVG/c/FTC/TDF a été associée à une baisse significative des triglycérides à S48 (-0,18 mmol/l) comparativement au maintien du traitement avec IP/r, mais il n'a pas été observé de modification significative du HDL-cholestérol (14)

L'importance du maintien du succès virologique a été solidement démontrée par l'étude SMART [AI]. Les principales associations d'ARV recommandées en 2017 ne contribuent pas, ou de façon très limitée, au risque cardio-vasculaire. L'impact d'un changement d'ARV sur la prévention primaire ou secondaire du risque cardio-vasculaire apparaît donc très limité en comparaison des interventions d'efficacité démontrée sur les autres facteurs de risque, au premier rang desquels le tabagisme. Le traitement de l'hypertension, des dyslipidémies, les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont d'autres interventions indiscutablement bénéfiques [AI].

**Le groupe d'experts recommande que la prise en charge du risque cardio-vasculaire s'effectue en 3 étapes, selon les principes définis dans le chapitre « Comorbidités » :**

**i) arrêt du tabac – optimisation diététique – incitation à l'exercice [AI];**

**ii) en cas de dyslipidémie, modification du traitement antirétroviral, en considérant les options suivantes :**

- **remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par un INNTI moins délétère sur les lipides (névirapine, étravirine, rilpivirine), en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI [BI]**
- **remplacement de l'IP/r ou de l'efavirenz par un INI [BI],**

**iii) introduction d'un traitement hypolipémiant si les 2 premières étapes n'ont pas permis d'atteindre l'objectif, en appliquant les recommandations définies pour la population générale, qui intègrent l'existence d'autres facteurs de risque [AI].**

#### **4.5.2. Lipodystrophie**

La survenue d'une lipodystrophie (Cf. chapitres « [Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins](#) » et « [Comorbidités](#) ») doit conduire à rediscuter rapidement le traitement antirétroviral.

Suite à l'instauration d'un traitement antirétroviral :

- Dans la sous-étude portant sur les modifications de l'ADN mitochondrial chez des sujets randomisés pour recevoir abacavir-lamivudine ou ténofovirDF-emtricitabine avec atazanavir/r ou efavirenz (Etude ACTG A5202), il a été montré que l'initiation de ABC/3TC ou de TDF/FTC était associée à une diminution significative de l'ADN mitochondrial, avec une augmentation similaire de la graisse viscérale et périphérique et une prévalence similaire de lipodystrophie à 96 semaines (117;118).
- Certains antirétroviraux comme les IP et l'efavirenz favorisent l'accumulation de tissu adipeux tronculaire, abdominal et cervical. Dans l'étude ACTG 5202, les sujets traités par ATV/r ou EFV voyaient leur graisse viscérale augmenter, mais avec une tendance plus importante dans le bras ATV/r (117).
- l'instauration d'efavirenz ou de rilpivirine était associée à des modifications de répartition des graisses chez environ 15% des sujets sans différence entre les deux bras de traitement dans les essais ECHO et THRIVE (119).

Les données relatives aux adaptations thérapeutiques des ARV sont les suivantes :

- L'éviction de la zidovudine est recommandée. Le remplacement de ces ARV par le ténofovir ou l'abacavir, ou encore par des régimes thérapeutiques sans INTI a permis d'observer dans plusieurs études d'intervention une régression partielle de la lipoatrophie périphérique (120-122).
- Le remplacement de l'IP
  - par le raltégravir a été évalué dans plusieurs études.
    - Dans l'étude SPIRAL qui comparait, chez des patients sous IP/r, la poursuite du même régime thérapeutique ou le remplacement de l'IP/r par du raltégravir, les patients qui poursuivaient leur IP/r continuaient à gagner de la graisse viscérale sur 48 semaines alors que cette augmentation n'était pas notée chez les patients qui remplaçaient leur IP/r par du raltégravir (123).
    - Dans une étude menée chez 39 femmes lipohypertrophiées, le remplacement de l'IP/r par du raltégravir entraînait une diminution du cholestérol total et du LDL mais était sans impact sur le volume de graisse viscérale (116).
  - Il n'existe pas d'étude publiée faisant état d'un bénéfice du remplacement d'un IP/r ou de l'efavirenz par la rilpivirine, l'étravirine, l'elvitégravir, le dolutégravir, ou le maraviroc sur les modifications corporelles et notamment la répartition des graisses.
- Des schémas thérapeutiques de switch excluant les INTI et INNTI ont été évalués :
  - Chez des patients porteurs d'une lipodystrophie sous INTI et en échec de traitement, une étude australienne a montré que le remplacement de deux INTI + un INNTI par soit du raltegravir + LPV/r soit deux ou trois INTI + LPV/r, était associé à une augmentation dans les mêmes proportions de la graisse périphérique et centrale. Néanmoins, le ratio HDL/cholestérol total était moins favorable dans le bras raltegravir + LPV/r (124).
  - Dans l'essai ROCnRAL qui regardait l'évolution de la lipodystrophie après switch pour l'association maraviroc + raltégravir, il n'a pas été noté d'amélioration des paramètres de lipodystrophie mais cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un échec virologique supérieur à ce qui était attendu (25).
  - Dans l'étude MONARK, la monothérapie de LPV/r ne faisait pas mieux que l'association LPV/r + 2 INTI dans l'évolution de la répartition des graisses chez des sujets prétraités par INTI et INNTI



ou IP/r (125). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude MONOÏ qui ne montraient pas de bénéfice, en termes d'acquisition de masse grasse, de la monothérapie par DRV/r par rapport à une trithérapie de deux INTI + DRV/r (126).

Au total, il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement chez les personnes ayant développé une lipodystrophie. Si les plus anciens INTI doivent être clairement évités ou remplacés, il n'existe pas d'étude permettant de recommander préférentiellement l'utilisation d'ABC/3TC ou TDF/FTC en ce qui concerne le risque de modification corporelle.

En ce qui concerne l'utilisation du 3ème agent, la survenue d'une lipodystrophie (plutôt de type hypertrophique) devra faire proposer un remplacement de l'ARV en prenant en compte les données individuelles et le cas échéant pharmacocinétiques (adaptation aux dosages médicamenteux). L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que l'efavirenz ou les IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a permis de montrer une amélioration de la répartition des graisses avec ces stratégies.

Enfin, en cas de lipoatrophie, l'utilisation d'un régime dépourvu d'INTI et d'efavirenz peut être discutée (127) en prenant en compte l'historique du traitement et la puissance intrinsèque de l'association envisagée.

**Le groupe d'experts recommande [BIII]:**

- **d'effectuer précocement le diagnostic de lipodystrophie chez les PVVIH sous ARV (interrogatoire, mesure régulière du poids et du tour de taille),**
- **de remplacer les ARV jugés responsables de la lipodystrophie (classiquement INTI pour la lipoatrophie et IP/r ou efavirenz pour la lipohypertrophie, mais le raltégravir peut aussi entraîner des lipohypertrophies) par des ARV réputés avoir un moindre impact sur les troubles de la répartition des graisses. Néanmoins aucune intervention thérapeutique n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,**
- **de réévaluer l'hygiène de vie et proposer si besoin des mesures correctrices,**
- **d'évaluer l'intérêt de l'administration de produit de comblement (lipoatrophie du visage) voire d'une intervention réparatrice en cas de lipodystrophie préjudiciable.**

#### 4.6. ARV et diabète ou résistance à l'insuline

Parmi les mesures à prendre en cas de survenue d'un diabète (Cf. chapitres « [Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins](#) » et « [Comorbidités](#) »), une modification du traitement antirétroviral doit être discutée. Néanmoins, il n'existe pas d'étude ayant démontré le bénéfice d'un changement de traitement antirétroviral dans ce contexte.

Les IP/r sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline (128-130), même s'il n'a pas été retrouvé *in vitro* d'impact sur la résistance à l'insuline pour l'atazanavir et le darunavir chez l'adulte non infecté par le VIH (130). Le darunavir/r semble être l'IP ayant le moins d'impact métabolique, en particulier sur la résistance à l'insuline (131).

Plusieurs études anciennes ont montré le profil plutôt favorable de la névirapine sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline (132;133). L'efavirenz aurait un profil plus défavorable (128), et il n'existe pas de données sur l'évolution de la tolérance glucidique avec l'étravirine ou la rilpivirine. Les études réalisées chez les patients naïfs n'ont pas détecté de signal.

Dans une étude portant sur 39 patients lourdement prétraités, la mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP (associant raltégravir, étravirine, maraviroc ou darunavir/ritonavir), était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Ces résultats, bien que limités, suggèrent que la mise en place d'un traitement d'épargne des INTI n'améliore pas la tolérance glucidique (134).

L'utilisation d'ARV récents (inhibiteurs d'intégrase, maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que celui de l'efavirenz ou des IP/r peut être proposée et doit être évaluée, même si aucune étude randomisée n'a montré une amélioration de la résistance à l'insuline ou de l'hyperglycémie.

**En cas de survenue d'un diabète, le groupe d'experts recommande de :**

- **remplacer les ARV jugés potentiellement responsables du diabète (IP/r ou efavirenz) par des ARV réputés avoir un moindre impact métabolique [BIII]. Néanmoins aucune modification**

*thérapeutique précise n'ayant fait la preuve d'une efficacité à large échelle, aucune stratégie particulière ne peut être recommandée,*

- *réévaluer l'hygiène de vie et proposer des mesures correctrices, en particulier hygiéno-diététiques [AII],*
- *prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral; la thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne en l'absence d'insuffisance rénale est la metformine (prudence avec les co-prescriptions pouvant accentuer la toxicité du biguanide) [BII].*

## 5. Circonstances, modalités de prévention et gestion des interactions médicamenteuses

Les risques liés aux interactions médicamenteuses des différentes classes d'ARV dépendent principalement de leurs voies métaboliques et de leurs caractéristiques inhibitrices ou inductrices des principales enzymes qui métabolisent les médicaments. Ainsi le ritonavir et le cobicistat utilisés pour améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de la protéase du VIH sont des inhibiteurs puissants du CYP3A, pouvant augmenter les concentrations de nombreux médicaments associés. A l'inverse, la rifampicine est un inducteur enzymatique puissant dont il conviendra d'évaluer les interactions avec les ARV associés lors de la prise en charge de la tuberculose.

Des tableaux avec les principales interactions qu'il convient de prendre en compte avec les ARV figurent dans le rapport ([Cf. annexe pharmacologique](#)). En cas de doute il est conseillé de se référer au site internet [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (une application pour mobile a été développée).

## 6. Modification du traitement antirétroviral et réduction des coûts

### 6.1. Utilisation de médicaments génériques

En plus des antirétroviraux génériques qui avaient une autorisation de mise sur le marché en France en 2016 (lamivudine, lamivudine/zidovudine, névirapine, efavirenz et lopinavir/ritonavir) deux autres combinaisons d'ARV fréquemment utilisés (ténofovirDF/emtricitabine et abacavir/lamivudine) ont été mis sur le marché en 2017. Leur commercialisation devrait permettre d'importantes économies. Le prix hors taxe de ces médicaments génériques est en effet fixé à 40 % du prix du princeps. La sortie de ces deux génériques devrait réduire le coût de nombreuses associations recommandées : ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r, ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir, ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir et abacavir/lamivudine + raltégravir. Par ailleurs, des traitements actuellement prescrits sous la forme d'associations fixes en un comprimé, comme Eviplera<sup>®</sup> (ténofovirDF/emtricitabine + rilpivirine) ou Triumeq<sup>®</sup> (abacavir/lamivudine/dolutégravir), pourraient voir leur prix baisser si les patients acceptent de passer d'un traitement en un comprimé par jour à un traitement en deux comprimés, toujours en une prise par jour. Cette substitution est susceptible de réduire l'observance des patients et l'efficacité virologique du traitement (135;136). Cependant, le niveau de preuve de la supériorité des associations fixes en un comprimé par jour en termes d'efficacité virologique reste faible (137-139). Dans une méta-analyse récente, il n'est identifié que trois études comparant le succès virologique à 48 semaines (CV < 50 copies/ml) entre association fixe en un comprimé par jour et association à comprimés multiples, deux d'entre elles objectivant une efficacité plus faible de l'association à deux comprimés ou plus (140). Si globalement les patients expriment une préférence pour les associations fixes en un comprimé par jour, une enquête récente menée aux Pays-Bas montre qu'une proposition de substitution d'un traitement en un comprimé quotidien pour réduire le coût du traitement pourrait être bien acceptée (47% d'acceptation et 26% de « peut-être ») si les patients sont bien informés sur l'efficacité et la tolérance des traitements de substitution (141). Il faut toutefois noter que les traitements en un comprimé quotidien semblent avoir un impact favorable sur l'observance et l'efficacité chez les personnes en situation de précarité sociale, notamment de logement (142), ce qui amène à ne pas recommander cette stratégie de modification chez les PVVIH en situation de précarité.



## 6.2. Autres stratégies de réduction des coûts

La prescription de médicaments génériques n'est pas la seule façon de diminuer le coût des traitements antirétroviraux. Les stratégies qu'il est possible de recommander pour diminuer les coûts en maintenant des traitements efficaces, bien tolérés, et faciles à prendre, sont :

- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des associations comportant des INNTI* lorsque l'histoire clinique (tolérance), virologique (résistance) et pharmacologique (interactions) du patient le permet. Les IP/r restent actuellement parmi les ARV les plus chers (et les moins bien tolérés) alors que les INNTI (hormis l'étravirine) sont parmi les moins chers. Une étude médico-économique allemande a montré que le remplacement de 50 à 90% des trithérapies avec IP/r en première ligne par des trithérapies avec INNTI diminuerait de 11 à 20% le coût journalier des traitements (143). Dans cette étude, les écarts de prix entre IP/r et INNTI étaient comparables à ceux observés en France actuellement.
- *Remplacement des associations comportant des IP/r par des monothérapies ou bithérapies à base d'IP/r* lorsque les conditions préalables sont remplies (Cf. partie 2.5.2). Deux études médico-économiques espagnoles réalisées en 2011 et 2013 ont montré que la stratégie de substitution qui permettait le plus d'économie est la monothérapie d'IP/r (143;144). En Italie, il a été estimé que la substitution d'une trithérapie (à base d'IP/r) à une monothérapie ou une bithérapie à base d'IP/r chez des patients bien sélectionnés pourrait permettre une économie de 33 millions d'euros sur 3 ans (145). A partir des résultats de l'essai MONET, plusieurs études médico-économiques ont simulé la baisse des coûts de traitement induits par une substitution par une monothérapie à base de darunavir/ritonavir. Au Royaume-Uni, le passage d'une trithérapie à base d'IP/r à une monothérapie darunavir/ritonavir chez les patients éligibles permettrait une baisse de 51% du coût annuel du traitement ARV et une économie de 60 millions de livres sur 3 ans (146). La même analyse appliquée à l'Espagne montre que le coût annuel du traitement par patient diminuerait de 33%, permettant ainsi une économie de 62 millions d'euros sur 3 ans (147).
- *Remplacement d'un ARV d'une classe par un ARV moins cher de la même classe* lorsque l'histoire clinique, virologique, et pharmacologique du patient le permet. En effet, en dehors des IP, il peut exister des différences significatives de prix au sein d'une même classe. A titre d'exemple on peut proposer, lorsque cela est possible, un remplacement de Truvada® par Kivexa® s'il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation de ce dernier. Par ailleurs, une étude canadienne comparant l'utilisation du raltégravir et du dolutégravir chez des patients prétraités a montré une plus grande efficacité et un moindre coût du dolutégravir (148). Une analyse de modélisation appliquée à la France a montré que l'utilisation du dolutégravir plutôt que du raltégravir serait coût-efficace sans toutefois permettre une économie à long-terme (149).

**Le groupe d'experts recommande [BIII]:**

- **de favoriser, lors de la réflexion en vue d'un switch, la prescription des associations d'ARV les moins coûteuses, lorsqu'à l'issue d'un choix basé sur les critères d'efficacité, de tolérance et de facilité de prise, plusieurs options restent possibles**
- **de proposer aux PVVIH, dont la situation individuelle le permet, des switches dans un objectif de réduction des coûts, sous réserve :**
  - 1) **d'expliciter clairement au patient la motivation du changement et les éventuelles contraintes de prise en résultant,**
  - 2) **de recueillir sa pleine adhésion à cette attitude.**
- **de mettre en place des actions sensibilisant les différents acteurs (PVVIH, médecins, pharmaciens, soignants) au coût des traitements ARV et des études ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de traitements moins onéreux.**

## 7. Perspectives

## 7.1. Réservoirs

Les réservoirs du VIH sont constitués majoritairement de lymphocytes T CD4 infectés présents dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes infectées ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme (150).

La quantification de ces réservoirs par la mesure de l'ADN VIH total dans les cellules du sang périphérique peut être faite par PCR en temps réel (151). Les résultats sont généralement exprimés par le nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells [PBMC]). En l'absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 4,5 à 5 log copies/10<sup>6</sup> PBMC, en particulier en primo-infection et au stade de sida (152-155). Les valeurs les plus faibles (< 2 log copies/10<sup>6</sup> PBMC) sont observées chez les personnes « HIV controllers » (156). Une quantité élevée d'ADN VIH est associée à un risque élevé de progression vers le sida, vers un nombre de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et vers le décès, de façon indépendante de l'ARN VIH et du nombre de lymphocytes CD4 (157). Sous traitement ARV initié en infection chronique, on observe une diminution modeste du niveau d'ADN VIH durant la première année, suivie d'une longue phase de stabilité de l'ADN VIH même après plusieurs années de contrôle de la réplication du VIH (158). Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique (2;159). L'essai SALTO a permis de démontrer la valeur prédictive d'un taux d'ADN VIH bas sur le risque de rebond virologique après l'arrêt de traitements institués en phase chronique d'infection (160). Un niveau d'ADN VIH bas (<2 log copies/million PBMC) a également été décrit chez des personnes présentant un contrôle de la réplication virale après l'arrêt du traitement initié en primo-infection (2;161).

Le marqueur ADN VIH était jusqu'à présent réservé aux protocoles de recherche. Il s'avère de plus en plus utile dans diverses circonstances cliniques. Notamment, il peut être intéressant de connaître le niveau d'ADN VIH lorsqu'est envisagé un allègement du traitement. Un niveau d'ADN VIH > 3 log copies/10<sup>6</sup> PBMC a été associé à une fréquence d'échec accrue après une réduction d'une trithérapie vers une monothérapie d'IP/r (4).

## 7.2. Concept de contrôle viral post-arrêt de traitement

Ce concept est aussi appelé rémission. L'étude ANRS Visconti a montré qu'un contrôle spontané de la réplication virale après arrêt du traitement ARV depuis plus de huit ans était possible chez 10 à 15% de patients sélectionnés, ayant reçu un traitement ARV très précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant plusieurs années (161). Ces patients présentent un niveau d'ADN VIH particulièrement bas au moment de l'arrêt du traitement. Les patients dans cette situation n'ont pas le profil génétique particulier observé chez les « HIV controllers » (surexpression des allèles HLA-B\*27 et HLA-B\*57).

L'observation d'un contrôle virologique prolongé post-arrêt de traitement chez un enfant traité très précocement à la naissance renforce ce concept (162).

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

## 7.3. Concept de guérison

Des perspectives d'éradication virale sont envisagées à l'aide de nouvelles approches

- thérapies visant à réactiver les provirus latents (activateurs de la transcription, modificateurs de la chromatine). Les essais des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi) ont montré leur capacité à réactiver les virus latents mais sans induire de décroissance significative du réservoir viral (163). Leur association à des immunothérapies est envisagée.
- immunothérapies : agonistes de TLR7 ; anticorps anti-PD1 ; vaccination thérapeutique
- thérapies cellulaires et géniques visant à induire une résistance cellulaire au VIH, notamment des thérapies ciblant le CCR5 (164).

A ce jour, les stratégies visant à réactiver les provirus latents n'ont pas montré d'impact significatif sur le réservoir viral, mais des données récentes chez des macaques infectés par le SIV suggèrent qu'un traitement par agoniste de TLR7 (165) ou par des anticorps ciblant PD-1 pourraient avoir un impact sur le réservoir viral.

Ces nouvelles stratégies visant à l'éradication virale nécessitent de définir des schémas thérapeutiques optimaux, en prenant en compte la toxicité potentielle de ces thérapeutiques (risque oncogène théorique des traitements visant à réactiver les provirus, pathologies auto-immunes induites par les traitements anti-PD1...) pour définir les stratégies qui pourraient avoir une balance bénéfice/risque acceptable chez les PVVIH.

## Reference List

- (1) Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Mar 11;105(10):3879-84.
- (2) Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013 May;68(5):1169-78.
- (3) Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard JL, Gras G, Partisani M, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *AIDS* 2012 Nov 28;26(18):2345-250.
- (4) Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1211-6.
- (5) Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, Poizot-Martin I, Rey D, Saune K, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013 Jun 1;14(8):509-15.
- (6) Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cannabis Use are Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of Men Who Have Sex With Men on Successful Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2014 Jun 15;58(12):1763-170.
- (7) Chun TW, Murray D, Justement JS, Hallahan CW, Moir S, Kovacs C, et al. Relationship between residual plasma viremia and the size of HIV proviral DNA reservoirs in infected individuals receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):135-8.
- (8) Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010 Sep 24;24(15):2347-54.
- (9) Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010 Jul;5(4):335-43.
- (10) Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 15;60(12):1842-51.
- (11) Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Nov 1;55(9):1262-9.
- (12) Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2014 May;69(5):1385-9.
- (13) Mills A, Crofoot G, Ortiz R, Rashbaum B, Towner W, Ward D, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials* 2014 Mar;15(2):51-6.

- (14) Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):581-9.
- (15) Pozniak A, Markowitz M, Mills A, Stellbrink HJ, Antela A, Domingo P, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014 Jul 1;14(7):590-9.
- (16) Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants . *AIDS* 2014 Jan 28;28(3):335-44.
- (17) Pinnetti C, Di Giambenedetto S, Maggiolo F, Lorenzini P, Fabbiani M, Tommasi C, et al. Simplification to co-formulated rilpivirine/emtricitabine/tenofovir in virologically suppressed patients: Data from a multicenter cohort . *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19812.
- (18) Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Apr 26;383(9927):1474-82.
- (19) Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:793-802.
- (20) Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial . *J Antimicrob Chemother* 2015 Apr;70(4):1139-45.
- (21) Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.
- (22) Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015 Feb 26;70(6):1843-9.
- (23) Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial . *Lancet Infect Dis* 2015 Jul;15(7):775-84.
- (24) Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017 Apr 1;72(4):1163-71.
- (25) Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Soulie C, Duvivier C, Chablais L, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with

- lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study . *J Antimicrob Chemother* 2014 Jun;69(6):1648-152.
- (26) Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe) . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 May 1;72(1):46-51.
- (27) Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, Muret P, Peytavin G, Andre-Garnier E, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients . *Antivir Ther* 2014;19(1):117-23.
- (28) Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(7):e22003.
- (29) Paton NI, Stohr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial . *Lancet HIV* 2015 Oct;2(10):e417-ee26.
- (30) Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014 Jul 23;28(15):2269-79.
- (31) Rojas J, Blanco JL, Marcos MaA, Lonca M, Tricas A, Moreno L, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016 Mar 28.
- (32) Squires KE, Young B, De Jesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012 Sep;13(5):233-44.
- (33) Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014;9(5):e96187.
- (34) Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+?+?atazanavir . *HIV Med* 2016 Feb;17(2):106-17.
- (35) Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, Di Perri G, van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study . *Lancet Infect Dis* 2016 Jan;16(1):43-52.
- (36) Butler K, Inshaw J, Ford D, Bernays S, Scott K, Kenny J, et al. BREATHER (PENTA 16) short-cycle therapy (SCT) (5 days on/2 days off) in young people with chronic human immunodeficiency virus infection: an open, randomised, parallel-group Phase II/III trial. *Health Technol Assess* 2016 Jun;20(49):1-108.
- (37) Boffito M, Jackson A, Owen A, Becker S. New approaches to antiretroviral drug delivery: challenges and opportunities associated with the use of long-acting injectable agents. *Drugs* 2014 Jan;74(1):7-3.
- (38) Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir



- in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Oct;28(10):1196-206.
- (39) Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Endo T, Horiba M, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013;8(8):e73639.
- (40) Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012 May;59(5):628-35.
- (41) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
- (42) Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010 May;11(5):308-17.
- (43) Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- (44) Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 Apr 24;26(7):867-75.
- (45) Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012 Mar 13;26(5):567-75.
- (46) Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Deti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One* 2013;8(6):e66223.
- (47) Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- (48) Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010 Apr 24;24(7):1064-6.
- (49) Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigeton S, et al. Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: impact of tenofovir trough concentration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Apr 1;62(4):375-80.
- (50) Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med* 2015 Mar;12(3):e1001809.
- (51) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- (52) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19490.

- (53) Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013 Jul 17;27(11):1771-8.
- (54) Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012 Sep 24;26(15):1917-26.
- (55) Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, De Jesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015 Apr 15;385(9987):2606-15.
- (56) Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- (57) Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- (58) Yin MT, Shiao S, Rimland D, Gibert CL, Bedimo RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Fracture Prediction With Modified-FRAX in Older HIV-Infected and Uninfected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 Aug 15;72(5):513-20.
- (59) Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13(8):1077-82.
- (60) Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009 Dec 1;200(11):1746-54.
- (61) Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011;16(7):1063-72.
- (62) Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of RALtegravir combined with boosted DARunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health. *PLoS One* 2014;9(8):e106221.
- (63) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
- (64) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 15;51(8):963-72.
- (65) Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):224-34.

- (66) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
- (67) Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1591-601.
- (68) Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000 Mar 10;14(4):F63-F67.
- (69) Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001 Sep 7;15(13):1731-3.
- (70) Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002 May 31;277(22):19247-50.
- (71) Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003 Mar 7;17(4):513-20.
- (72) Herzmann C, Arasteh K. Efavirenz-induced osteomalacia. *AIDS* 2009 Jan 14;23(2):274-5.
- (73) Fabbriani G, De Socio GV. Efavirenz and bone health. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1181.
- (74) Theodorou M, Serste T, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. *Clin Nutr* 2014 Apr;33(2):274-9.
- (75) Crutchley RD, Gathe J, Mayberry C, Trieu A, Abughosh S, Garey KW. Risk factors for vitamin D deficiency in HIV-infected patients in the south central United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 May;28(5):454-9.
- (76) Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011 Jun 19;25(10):1305-15.
- (77) Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010 May 15;24(8):1127-34.
- (78) Van Den Bout-Van Den Beukel, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008 Nov;24(11):1375-82.
- (79) Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010 Jul 31;24(12):1923-8.
- (80) Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naïve patients. *AIDS* 2009 Apr 27;23(7):817-24.
- (81) Moyle GJ, Hardy H, Farajallah A, McGrath SJ, Kaplita S, Ward D. Changes in bone mineral density after 96 weeks of treatment with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir plus tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: the CASTLE body composition substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Jan 1;68(1):40-5.

- (82) Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Aug 15;51(5):554-61.
- (83) Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):402-9.
- (84) Piso RJ, Rothen M, Rothen JP, Stahl M. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Apr;56(4):320-4.
- (85) Haskelberg H, Mallon PW, Hoy J, Amin J, Moore C, Phanuphak P, et al. Bone mineral density over 96 weeks in adults failing first-line therapy randomized to raltegravir/lopinavir/ritonavir compared with standard second-line therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014 Oct 1;67(2):161-8.
- (86) Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2012 Jul 17;26(11):1399-401.
- (87) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- (88) Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.
- (89) Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19512.
- (90) Mothapo KM, Schellekens A, Van Crevel R, Keuter M, Grintjes-Huisman K, Koopmans P, et al. Improvement of Depression and Anxiety after Discontinuation of Long-Term Efavirenz Treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015 Mar 25;14(6):811-8.
- (91) Mills AM, Cohen C, Dejesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013 Sep;14(5):216-23.
- (92) Waters L, Fisher M, Winston A, Higgs C, Hadley W, Garvey L, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011 Jan 2;25(1):65-71.
- (93) Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS* 2011 Jul 31;25(12):1481-7.
- (94) Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1890-2.
- (95) Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favreliere S, Pizzoglio V, Perault-Pochat MC. Drug-induced Depression: a Case/Non Case Study in the French Pharmacovigilance Database. *Therapie* 2015 Jun 8;70(5):425-32.
- (96) Kheloufi F, Allemand J, Mokhtari S, Default A. Psychiatric disorders after starting dolutegravir: report of four cases. *AIDS* 2015;29(13):1723-5.

- (97) Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2015;2(4):e127-e136.
- (98) Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017 Jan;18(1):56-63.
- (99) Penafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;https://doi.org/10.1093/jac/dkx053.
- (100) Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):1143-55.
- (101) Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta S, Vlahakis E, Doroana M, et al. Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial . *HIV Med* 2015 Apr;16 Suppl 1:129-36.
- (102) Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014 Mar;58(5):719-27.
- (103) Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults With Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 Feb 13;60(10):1569-78.
- (104) Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, Ryom L, Worm SW, Smith C, et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of hepatitis B or C virus coinfection: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs study. *Clin Infect Dis* 2013 Mar;56(6):870-9.
- (105) Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):250-7.
- (106) Akhtar MA, Mathieson K, Arey B, Post J, Pevette R, Hillier A, et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;20(12):1194-204.
- (107) Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martin-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011 Jan;18(1):11-6.
- (108) Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, et al. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One* 2013;8(1):e52720.
- (109) Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014 May 15;28(8):1181-91.
- (110) Klein DB, Leyden WA, Xu L, Chao CR, Horberg MA, Towner WJ, et al. Declining Relative Risk for Myocardial Infarction Among HIV-Positive Compared With HIV-Negative Individuals With Access to Care . *Clin Infect Dis* 2015 Apr 15;60(8):1278-180.



- (111) Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial Infarction Among Danish HIV-Infected Individuals: Population-Attributable Fractions Associated With Smoking . *Clin Infect Dis* 2015 May 1;60(9):1415-123.
- (112) Campo R, De Jesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen . *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11):1637-145.
- (113) Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Molto J, Paredes R, Sirera G, et al. Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study . *PLoS One* 2014;9(2):e84676.
- (114) Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1697-707.
- (115) Martinez E, d'Albuquerque PM, Perez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013 Feb;29(2):235-41.
- (116) Lake JE, McComsey GA, Hulgan TM, Wanke CA, Mangili A, Walmsley SL, et al. A randomized trial of Raltegravir replacement for protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in HIV-infected women with lipohypertrophy. *AIDS Patient Care STDS* 2012 Sep;26(9):532-40.
- (117) McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011 Jul 15;53(2):185-96.
- (118) McComsey GA, Daar ES, O'Riordan M, Collier AC, Kosmiski L, Santana JL, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir DF-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS Clinical Trials Group study A5224s, substudy of A5202. *J Infect Dis* 2013 Feb 15;207(4):604-11.
- (119) Tebas P, Sension M, Arribas J, Duiculescu D, Florence E, Hung CC, et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-Infected adults treated with rilpivirine or Efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials . *Clin Infect Dis* 2014 Aug;59(3):425-34.
- (120) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
- (121) Valantin MA, Lanoy E, Bentata M, Kalmykova O, Boutekadjirt A, Allavena C, et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipoatrophy: results from the 96-week randomized ANRS 108 NoNuke Trial. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):625-35.
- (122) Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63(5):998-005.
- (123) Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012 Feb 20;26(4):475-81.



- (124) Martin A, Moore CL, Mallon PW, Hoy JF, Emery S, Bellosso WH, et al. HIV Lipodystrophy in Participants Randomised to Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) +2-3 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + Raltegravir as Second-Line Antiretroviral Therapy . *PLoS One* 2013;8(10):e77138.
- (125) Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS* 2014 Mar;25(3):207-12.
- (126) Valantin MA, Kolta S, Flandre P, Algarte Genin M, Meynard JL, Ponscarne D, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 substudy. *HIV Med* 2012 Sep;13(8):505-15.
- (127) de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One* 2013;8(5):e63623.
- (128) Erlandson KM, Kitch D, Tierney C, Sax PE, Daar ES, Melbourne KM, et al. Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS* 2014 Jun 19;28(10):1451-61.
- (129) Dejkhamron P, Unachak K, Aurpibul L, Sirisanthana V. Insulin resistance and lipid profiles in HIV-infected Thai children receiving lopinavir/ritonavir-based highly active antiretroviral therapy . *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014 May;27(5-6):403-12.
- (130) Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004 Nov 5;18(16):2137-44.
- (131) Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17(3):549-56.
- (132) Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999 May 7;13(7):805-10.
- (133) Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Domingo JC, Arroyo JA, Sambeat MA, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *J Infect Dis* 2001 Nov 1;184(9):1197-201.
- (134) Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V, Galli L, Nozza S, Cossarini F, et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. *AIDS* 2012 Sep 10;26(14):1837-40.
- (135) Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- (136) Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7(2):e31591.
- (137) Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Jun 1;51(2):163-74.

- (138) Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014 May 1;58(9):1297-307.
- (139) Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014 May;19(5):501-13.
- (140) Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(42):e1677.
- (141) Engelhard EAN, Smit C, Vervoort SCJM, Smit PJ, Nieuwkerk PT, Kroon FP, et al. Patients Willingness to Take Multiple-Tablet Antiretroviral Therapy Regimens for Treatment of HIV. *Drugs Real World Outcomes* 2016 Jun 2;3(2):223-30.
- (142) Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- (143) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One* 2011;6(9):e23946.
- (144) Llibre JM, Cardona G, Santos JR, Andreu A, Estrada JO, Ara J, et al. Antiretroviral treatment switch strategies for lowering the costs of antiretroviral therapy in subjects with suppressed HIV-1 viremia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:215-21.
- (145) Restelli U, Andreoni M, Antinori A, Bonfanti M, Di Perri G, Galli M, et al. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:409-14.
- (146) Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. *Appl Health Econ Health Policy* 2011 Jul 1;9(4):217-23.
- (147) Pasquau J, Gostkorszewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget impact analysis of switching to darunavir/ritonavir monotherapy for HIV-infected people in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2012 Mar 1;10(2):139-41.
- (148) Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients in Canada. *Infect Dis Ther* 2015 Sep;4(3):337-53.
- (149) Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir in HIV-1 Treatment-Experienced (TE) Patients in France. *PLoS One* 2015;10(12):e0145885.
- (150) Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barre-Sinoussi F, Chun TW, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010 Jul 9;329(5988):174-80.
- (151) Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S, Burgard M, Floch C, Toure K, et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009 Feb;81(2):217-23.
- (152) Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011 Apr 24;25(7):885-97.

- (153) Ghosn J, Viard JP, Katlama C, de Almeida M, Tubiana R, Letourneur F, 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 Feb 20;18(3):447-57.
- (154) Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Melard A, Fagard C, Chaix ML, Leclercq P, et al. Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123--ETOILE). *J Antimicrob Chemother* 2010 Oct;65(10):2212-4.
- (155) Avettand-Fènoël V, Hocqueloux L, Ghosn J, Cheret A, Frange P, Melard A, et al. Total HIV-1 DNA, a Marker of Viral Reservoir Dynamics with Clinical Implications. *Clinical Microbiology Reviews* 2016 Oct 1;29(4):859-80.
- (156) Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 1;41(7):1053-6.
- (157) Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M, Deveau C, Goujard C, Bary M, et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005 Jul 1;192(1):46-55.
- (158) Viard JP, Burgard M, Hubert JB, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004 Jan 2;18(1):45-9.
- (159) Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis* 2015 Jun 1;60(11):1715-21.
- (160) Assoumou L, Weiss L, Piketty C, Burgard M, Melard A, Girard PM, et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. *AIDS* 2015 Sep 24;29(15):2003-7.
- (161) Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study . *PLoS Pathog* 2013 Mar;9(3):e1003211.
- (162) Frange P, Faye A, Avettand-Fenoel V, Bellaton E, Descamps D, Angin M, et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report . *Lancet HIV* 2016 Jan;3(1):e49-e54.
- (163) Elliott JH, Wightman F, Solomon A, Ghneim K, Ahlers J, Cameron MJ, et al. Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2014 Oct;10(10):e1004473.
- (164) Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360(7):692-8.
- (165) Rebbapragada I, Birkus G, Perry J, Xing W, Kwon H, Pflanz S. Molecular Determinants of GS-9620-Dependent TLR7 Activation. *PLoS One* 2016;11(1):e0146835.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **juillet 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des  
situations d'échec virologique  
(novembre 2016)



## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « *Traitement antirétroviral* »**

*Sous la direction du Pr Bruno HOEN, CHU Pointe-à-Pitre*

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Personne auditionnée**

Constance DELAUGERRE	CHU Saint Louis-Lariboisière, Paris
----------------------	-------------------------------------

# Traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte : Prise en charge des situations d'échec virologique

## Introduction

L'objectif du traitement ARV doit être, en toute situation, l'obtention et le maintien d'une charge virale (CV) < 50 copies/ml, ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la CV (M1, M3, M6 puis tous les 6 mois), les causes identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance. L'émergence de mutations de résistance sous traitement antirétroviral a largement diminué au cours des 15 dernières années du fait de la puissance des ARV actuels et du monitoring virologique régulier (Assoumou L, XXV International HIV Drug Resistance Workshop, Boston, 2016, abs 62) [1]. Les virus multi-résistants sont actuellement principalement retrouvés chez des PVVIH ayant des histoires thérapeutiques anciennes et complexes. Dans la plupart de ces cas, un traitement adapté permet l'obtention d'une CV indétectable. Les stratégies d'allègement thérapeutique doivent être particulièrement prudentes du fait du risque d'échec virologique dans ces situations de virus multi-résistants.

## Définitions

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

*L'échec initial* se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière.

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

Le *blip* de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquences en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

On peut distinguer les situations de *réplication virale faible* (CV détectable < 200 copies/ml) et les *échecs virologiques avérés* (CV > 200 copies/ml), confirmés sur deux prélèvements consécutifs, dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes.

## Evaluation d'un échec virologique

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

- Confirmer l'échec virologique : toute CV détectable doit être contrôlée dans un délai maximum d'un mois ; une 2<sup>ème</sup> mesure détectable confirme l'échec et le distingue d'un blip.
- Connaître l'état immunologique du sujet : état clinique, nadir des CD4, dernière mesure des CD4.
- Évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ; difficultés psychologiques ; troubles neurocognitifs ; addictions ; précarité sociale...
- Réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses et respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas; recherche d'interactions médicamenteuses; dosages des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV.
- Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents : tolérance des traitements antérieurs ; échecs virologiques des régimes thérapeutiques antérieurement reçus. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule vis à vis de laquelle le VIH a une barrière génétique basse (lamivudine/emtricitabine, névirapine, efavirenz, rilpivirine, étravirine, raltégravir, elvitégravir), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique.
- Effectuer un bilan des résistances en colligeant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs (re-analysés avec le dernier algorithme) et réaliser un test génotypique de résistance sur l'ARN VIH plasmatique, comportant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase, et selon les cas l'analyse du gène de l'enveloppe dans la région gp41 au cas où un IF est envisagé. Un test de tropisme peut également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des antagonistes de CCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprétés selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS ([www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org)). Il n'est pas recommandé de réaliser un test phénotypique de résistance. En cas de CV < 1000 copies/ml, des difficultés d'amplification de l'ARN VIH sont prévisibles et la concentration préalable d'un volume plus important de plasma peut être réalisée pour augmenter la sensibilité du test. En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, on peut envisager, après concertation avec le virologue, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique. Le profil de mutations de résistance effectué à partir de l'ADN-VIH est toutefois moins informatif que celui obtenu en cumulant l'ensemble des génotypes de résistances effectués à partir du virus plasmatique lors des échecs précédents; on doit donc tenir compte des mutations identifiées mais on ne peut exclure l'existence de mutations non détectées (mauvaise valeur prédictive négative) [2]. C'est pourquoi, il est indispensable de tenir compte des résultats de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement (génotype cumulé). Les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs doivent être réinterprétés à l'aide de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS.

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

### Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (CV < 200 copies/ml)

Les conséquences d'une réplication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 copies/ml ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de réplication > 200 copies/ml. Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours. Si le sujet reçoit un traitement comportant des ARV pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (lamivudine/emtricitabine, névirapine, efavirenz, rilpivirine, étravirine, raltégravir, elvitégravir), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée [3;4]. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le sujet reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs [5].

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (Cf. *supra*) doivent être corrigées : notamment renforcement de l'observance ; adaptation de dose, guidée par les résultats des dosages pharmacologiques ; correction d'une interaction pharmacologique. En cas de

difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Si l'inobservance est liée à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie du sujet, ce changement peut être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. En dehors de ces situations d'inobservance, la persistance de la réplication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et que le sujet reçoit un traitement par INNTI ou INI, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations (**BII**). A ce niveau de réplication virale résiduelle, le génotypage de résistance se heurte plus fréquemment à des échecs d'amplification (55% d'échecs quand la CV est < 500 copies/ml) [6]. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

### **Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (CV > 200 copies/ml)**

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

Une intervention rapide, dans les semaines suivant la mise en évidence de l'échec virologique, est nécessaire quel que soit le niveau de CD4. En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique doivent être corrigées (*Cf. supra*). La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention rapide pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement par INNTI ou INI. Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. Sauf cas particuliers, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques.

Avec les ARV actuellement disponibles (*Cf. annexe "Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés"*) l'objectif d'obtenir une CV indétectable peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les PVVIH avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques.

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

Peut être considéré comme actif un ARV :

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

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

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine [7] ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir [8]. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- il n'y a pas de données disponibles à ce jour concernant l'utilisation de l'elvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;

- maraviroc, à condition qu'un test de tropisme, réalisé au moment de l'échec ou antérieurement, n'ait pas détecté de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI ( $\geq 3$  TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles [9].
- Avant d'arrêter un INTI actif sur le VHB (lamivudine/emtricitabine, et surtout ténofovir), il est impératif de vérifier le statut VHB.

Dans l'essai TRIO, chez des patients en échec virologique ( $> 1000$  copies/ml) ; naïfs de darunavir, étravirine et raltégravir ; ayant  $\geq 3$  mutations de résistance aux INTI ;  $\geq 3$  mutations de résistance aux IP/r mais une susceptibilité conservée au darunavir ; un antécédent d'échec sous INNTI mais une susceptibilité conservée à l'étravirine ; l'association de darunavir/r (600/100 mg x 2/j), étravirine, et raltégravir, avec ou sans INTI et enfuvirtide, a permis d'obtenir une CV  $< 50$  copies/ml chez 86% des patients à la 48<sup>ème</sup> semaine [7].

L'essai SAILING a démontré la supériorité du dolutégravir (50 mg x1/j) sur le raltégravir (400 mg x2/j) chez des sujets prétraités ayant une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux mais naïfs d'INI [10].

Dans les essais VIKING chez des sujets prétraités, avec un virus résistant au raltégravir et à l'élvitégravir, le dolutégravir, à la dose de 50 mg 2 fois par jour, associé à un traitement de fond optimisé a permis d'obtenir une CV indétectable chez 69% des patients à S24 et 56% à S48 [8].

En cas de CV  $< 4$  log copies/ml, un changement partiel comportant au moins deux médicaments actifs, dont un IP/r, peut être suffisant [11;12].

Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque  $< 1\%$  de patients présentent des virus résistants à tous les INTI et IP [1] (Assoumou L, XXV International HIV Drug Resistance Workshop, Boston, 2016, abs 62). Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour ces patients d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU, doit être recherchée.

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, afin d'obtenir une concentration efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique [13;14]. L'utilisation de foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un traitement ARV non pleinement efficace [15].

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

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

## **Réplication virale résiduelle localisée dans un compartiment anatomique :**

### **Réplication virale résiduelle dans le système nerveux central :**

Une réplication virale résiduelle localisée au système nerveux central peut survenir dans ce compartiment anatomique sanctuaire. En pratique, seul le LCR est analysable même s'il est probablement un reflet imparfait de la réplication virale et de la diffusion des antirétroviraux dans les tissus du système nerveux central.

Une réplication virale résiduelle dans le LCR est définie par une CV détectable dans le LCR alors que la CV plasmatique est indétectable. Cette réplication présente dans le LCR peut être associée à une



symptomatologie clinique neuropsychique subaiguë, avec parfois des anomalies à l'IRM (encéphalique et/ou médullaire) et des anomalies du LCR (pléiocytose, hyperprotéinorachie). Des cas d'échappement virologique dans le LCR ont notamment été rapportés au cours de monothérapie par IP/r [16;17].

Dans ces situations, le profil de mutations de résistance et le tropisme du VIH dans le compartiment neurologique peuvent être dissociés de celui observé dans le compartiment sanguin [18;19].

Les répliquions virales résiduelles dans le LCR doivent être distinguées des blips de réplication du VIH dans le LCR (blips de faible amplitude secondaires à une infection neurologique intercurrente, VZV par exemple), mais également de la problématique plus large des troubles neurocognitifs survenant au cours de l'infection par le VIH, sans échappement virologique dans le LCR, qui ne justifient pas de modification spécifique du traitement ARV.

Dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCR, le génotypage de résistance, les tests de tropisme, et les dosages pharmacologiques peuvent être réalisés dans le LCR pour guider l'adaptation thérapeutique. Les critères de diffusion pharmacologiques des ARV et le quotient inhibiteur dans le LCR sont des éléments à prendre en compte dans le choix thérapeutique [20;21]. La présence fréquente de virus R5 dans le LCR peut justifier l'utilisation du maraviroc malgré la présence éventuelle de virus X4/R5X4 dans le sang [19;22].

La toxicité neurologique de certains ARV (efavirenz notamment) est à mettre en balance avec leur bonne diffusion dans le système nerveux central. A l'inverse, la zidovudine peut garder un intérêt dans cette situation particulière, en l'absence d'alternatives, malgré sa toxicité systémique.

Les molécules suivantes peuvent avoir un intérêt particulier dans les situations de réplication virale résiduelle dans le LCR:

- INTI : abacavir, zidovudine (en l'absence d'alternatives)
- INNTI : névirapine
- IP/r : darunavir
- INI : raltégravir, dolutégravir
- Antagonistes de CCR5 : maraviroc (si tropisme R5 dans le LCR)

Dans ces situations complexes, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire.

### **Réplication virale résiduelle dans le compartiment génital :**

Une réplication virale résiduelle localisée au compartiment génital peut également survenir, avec une CV détectable dans le sperme ou les sécrétions cervico-vaginales alors que la CV plasmatique est indétectable.

En pratique, l'absence de technique standardisée ne permet pas en routine la quantification de la CV dans les sécrétions cervico-vaginales. Dans le sperme, la CV est quantifiable dans le plasma séminal avec un seuil de détection de 100 à 200 copies/ml dans des laboratoires spécialisés.

Des discordances entre la CV dans le sperme et le plasma sont notées chez 7,6% des hommes ayant une CV plasmatique indétectable et une CV détectable dans le sperme [23]. Néanmoins, cette excrétion est généralement de faible abondance (< 1000 copies/ml), souvent intermittente et donc apparentée à des blips (en lien possiblement avec des facteurs inflammatoires locaux), et surtout sans conséquences sur la transmission sexuelle du VIH à ces niveaux de CV.

Aucune modification du traitement ARV n'est donc recommandée dans ces situations.

Des cas exceptionnels de discordance sang/sperme avec une CV élevée dans le sperme de façon prolongée ont été rapportés [24;25]. Dans ces situations, le génotypage de résistance, les tests de tropisme, et les dosages pharmacologiques peuvent être réalisés dans le sperme pour guider l'adaptation thérapeutique.

Dans les situations d'allègement thérapeutique, mis à part les monothérapies de darunavir/r où les données virologiques sont rassurantes [26;27], la survenue d'une réplication virale résiduelle dans le compartiment génital ne peut être exclue, qui pourrait compromettre l'efficacité préventive du traitement ARV sur la transmission sexuelle du VIH. Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du préservatif reste donc recommandée.

Il n'est pas recommandé de contrôler en routine la CV dans le plasma séminal, sauf dans les situations d'Assistance Médicale à la Procréation.

## Références

- [1] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis [In Process Citation]. *Clin Infect Dis* 2016 May 15;62(10):1310-7.
- [2] Delaugerre C, Braun J, Charreau I, Delarue S, Nere ML, de Castro N, et al. Comparison of resistance mutation patterns in historical plasma HIV RNA genotypes with those in current proviral HIV DNA genotypes among extensively treated patients with suppressed replication. *HIV Med* 2012 Oct;13(9):517-25.
- [3] Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaldo H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011 Aug 15;204(4):515-20.
- [4] Li JZ, Gallien S, Do TD, Martin JN, Deeks S, Kuritzkes DR, et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia [In Process Citation]. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Nov;56(11):5998-000.
- [5] Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012;7(5):e36673.
- [6] Assoumou L, Descamps D, Yerly S, Dos Santos G, Marcelin AG, Delaugerre C, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013 Jun;68(6):1400-5.
- [7] Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 1;49(9):1441-9.
- [8] Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014 Feb 23;210(3):354-62.
- [9] Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, Andrade A, Eron JJ, Gandhi RT, et al. HIV Salvage Therapy Does Not Require Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015 Dec 15;163(12):908-17.
- [10] Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013 Aug 24;382(9893):700-8.
- [11] Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):29-38.
- [12] Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
- [13] Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004 Jul 3;364(9428):51-62.
- [14] Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, Hansen NI, Justice AC, D'Aquila R, et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Sep 1;37(1):1147-54.

- [15] Canestri A, Ghosn J, Wirden M, Marguet F, Ktorza N, Boubezari I, et al. Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance. *Antivir Ther* 2006;11(5):561-6.
- [16] Gutmann C, Cusini A, Gunthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010 Sep 24;24(15):2347-54.
- [17] Kahlert C, Bregenzler A, Gutmann C, Otterbech S, Hoffmann M, Schmid P, et al. Late treatment failures in cerebrospinal fluid in patients on long-term maintenance ART with ritonavir-boosted protease PI monotherapy. *Infection* 2016 Jun;44(3):329-35.
- [18] Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010 Mar 1;50(5):773-8.
- [19] Soulie C, Tubiana R, Simon A, Lambert-Niclot S, Malet I, Canestri A, et al. Presence of HIV-1 R5 viruses in cerebrospinal fluid even in patients harboring R5X4/X4 viruses in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 May 1;51(1):60-4.
- [20] Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 Jan 1;62(1):28-35.
- [21] Calcagno A, Simiele M, Alberione MC, Bracchi M, Marinaro L, Ecclesia S, et al. Cerebrospinal fluid inhibitory quotients of antiretroviral drugs in HIV-infected patients are associated with compartmental viral control. *Clin Infect Dis* 2015 Jan 15;60(2):311-7.
- [22] Melica G, Canestri A, Peytavin G, Lelievre JD, Bouvier-Alias M, Clavel C, et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS* 2010 Aug 24;24(13):2130-3.
- [23] Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Cannabis Use are Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of Men Who Have Sex With Men on Successful Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2014 Jun 15;58(12):1763-170.
- [24] Pasquier C, Moinard N, Saune K, Daudin M, Trancart S, Massip P, et al. Antiviral effect of maraviroc in semen: a case report. *Antivir Ther* 2012;17(5):933-6.
- [25] Pasquier CJ, Moinard N, Saune K, Souyris C, Lavit M, Daudin M, et al. Persistent differences in the antiviral effects of highly active antiretroviral therapy in the blood and male genital tract. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1894-6.
- [26] Lambert-Niclot S, Peytavin G, Duvivier C, Poirot C, Algarte-Genin M, Pakianather S, et al. Low frequency of intermittent HIV-1 semen excretion in patients treated with darunavir-ritonavir at 600/100 milligrams twice a day plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors or monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov;54(11):4910-3.
- [27] Lopez-Ruz MA, Navas P, Lopez-Zuniga MA, Gonzalvo MC, Sampedro A, Pasquau J, et al. Effect of Monotherapy with Darunavir/Ritonavir on Viral Load in Seminal Fluid, and Quality Parameters of Semen in HIV-1-Positive Patients. *PLoS One* 2016;11(7):e0159305.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **novembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Résistance du VIH-1  
aux antirétroviraux  
(octobre 2016)



## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « *Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux* »**

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

Vincent CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marie-Laure CHAIX	CHU St Louis-Lariboisière, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
Constance DELAUGERRE	CHU Saint-Louis, Paris
Diane DESCAMPS	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Jacques IZOPET	CHU Toulouse
Marianne L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Anne-Geneviève MARCELIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants-malades, Paris

# Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

Depuis 2012, le succès virologique du traitement antirétroviral (Charge virale < c/ml) a été observé chez près de 90% des patients traités ; cependant, la prise en charge des patients en multi échecs thérapeutiques reste complexe et hautement spécialisée. Le nombre total d'antirétroviraux et de classes thérapeutiques a augmenté, mais les phénomènes de résistance croisée limitent la possibilité d'utiliser des molécules actives de la même classe.

La résistance est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations suboptimales consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral, et de la « barrière » génétique du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci [1].

Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-O et VIH-2 est traitée dans le chapitre consacré à ces virus (Cf. [chapitre "Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1"](#)).

## Mécanismes de la résistance

### *Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*

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

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAMs (Thymidine Analog Mutations). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAMs sont responsables d'une résistance progressive à l'ensemble des INTI, ceci à des niveaux divers.

La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec les autres mutations. La mutation M184V est sélectionnée par la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC). Les mutations K65R/N/E sont sélectionnées par le ténofovir disopropyl fumarate (TDF), l'abacavir et la didanosine. La mutation L74V est sélectionnée par l'abacavir et la didanosine. Il faut noter que dans cette classe d'antirétroviraux la barrière génétique du VIH est variable selon les molécules et, en particulier, basse pour 3TC et FTC. Certains travaux semblent montrer que le sous-type C sélectionne plus fréquemment des mutations K65R en cas d'échec au TDF, mais cette notion est encore débattue car la majorité de ces études ont été menées dans des pays n'ayant que peu accès à la mesure de la charge virale. De fait, la durée de réplication en cas d'échec virologique est plus longue et il est alors logique d'observer une plus grande fréquence de sélection de cette mutation. Le ténofovir alafénamide fumarate (TAF), nouvelle prodrogue du ténofovir, semble avoir la même robustesse virologique que le TDF.

### *Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*

Ces molécules bloquent la transcriptase inverse (TI) en se fixant au niveau d'une poche hydrophobe étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance de haut niveau à l'INNTI avec une résistance croisée entre l'éfavirenz, la névirapine et la rilpivirine (K103N pour éfavirenz et névirapine, Y181C et E138K pour les trois). Ce sont typiquement des molécules vis-à-vis desquelles la « barrière génétique » du VIH-1 est basse puisqu'une seule mutation leur confère généralement une résistance élevée.

La rilpivirine sélectionne très fréquemment en cas d'échec, en combinaison avec la lamivudine et l'emtricitabine, la mutation M184I qui renforce la résistance du virus vis-à-vis de cette molécule et confère également une résistance à la lamivudine et l'emtricitabine [2]

L'étravirine présente un profil un peu différent : il est actif sur des virus ayant sélectionné des mutations de résistance à l'éfavirenz et à la névirapine jusqu'à un certain nombre de mutations [3] : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de réplique résiduelle (charge virale quantifiable, au-dessus du seuil de détection [4] sous éfavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement cette accumulation et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine. En revanche, l'étravirine ne pourra pas être utilisée après un échec à la rilpivirine du fait des mutations de résistance croisée sélectionnées par celle-ci [3].

### Les inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est liée à des mutations situées d'une part au niveau du site actif de l'enzyme et d'autre part à distance de celui-ci. Il s'agit d'un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. Sous traitement on distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement virologique au traitement antirétroviral, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui s'accumuleront ensuite et renforceront la résistance. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques d'un IP ; c'est le cas de la mutation I50L sélectionnée par l'atazanavir chez des patients naïfs, qui, *in vitro*, n'entraîne pas de résistance croisée avec les autres IP.

Les échappements aux IP associées au ritonavir chez les patients naïfs, s'accompagnent dans un premier temps de très peu de sélection de mutations dans la protéase, de même que dans la TI. Ceci est vrai lors d'induction de traitement combinant des INTIs avec des IPs. Dans les autres cas d'induction de traitement (monothérapie d'IP, INNTI/IP, inhibiteurs d'intégrase/IP), la sélection de mutation de résistance est plus fréquente, même à de très faibles niveaux de rebond virologique (50 à 100 copies/ml) ce qui contribue à ne pas recommander de telles stratégies[5].

Plusieurs études ont montré que la présence de mutations dans le gène *gag*, au niveau des sites de clivage ou à proximité, semble conférer *in vitro* une résistance aux IP [6]. Ces mutations dans le gène *gag*, lorsqu'elles surviennent chez des virus porteurs de mutations dans le gène de la protéase, sont associées à une restauration partielle de la capacité répliquative de ces virus mutés. Outre cet effet sur la capacité répliquative du VIH, les mutations dans le gène *gag* pourraient aussi conférer à elles seules une résistance aux IPs. La recherche de mutations dans le gène *gag* doit faire partie des recherches associées aux échecs virologiques dans les essais comprenant des IPs mais ne peut pas être recommandée en pratique clinique. Cependant, un travail récent suggère aussi que des mutations dans *gag* (A431V et V362I) sélectionnées par les IP peuvent avoir un impact sur la sensibilité des inhibiteurs de maturation comme le BMS-955176 qui est en développement phase 3 [7]. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la robustesse virologique de cette nouvelle classe.

L'impact défavorable de la variabilité au sein des sous-types non B sur la réponse aux IP a été récemment clairement mise en évidence dans une étude démontrant un effet de positions polymorphiques (K20I, K70R et L89M) sur la réponse virologique [8]. Ceci implique une évolution des algorithmes utilisés pour l'interprétation des tests de résistance avant mise sous traitement par IP.

### Les inhibiteurs d'entrée et les tests de tropisme

#### Les inhibiteurs de fusion

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41. Ces mutations apparaissent très rapidement en cas de réplique virale sous enfuvirtide. Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulent en cas de réplique résiduelle prolongée sous enfuvirtide. Il n'existe pas de résistance croisée entre l'enfuvirtide et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les antagonistes de CCR5, et les inhibiteurs d'attachement (« anti CD4 binding site ») actuellement en phase 3.

#### Les antagonistes de CCR5 et les tests de tropisme

Les antagonistes de CCR5 comme le maraviroc agissent en inhibant l'entrée du VIH dans la cellule par effet allostérique après liaison au corécepteur CCR5. La détermination du tropisme viral est donc obligatoire avant prescription d'antagonistes de CCR5. Le tropisme correspond à l'utilisation par le virus du corécepteur CCR5 (tropisme R5), du corécepteur CXCR4 (tropisme X4) ou des deux corécepteurs (tropisme dual). Un tropisme mixte correspond à une population mixte de virus à tropismes différents dans un même échantillon. Les tests actuels ne permettent pas de différencier les

tropismes dual des profils mixtes. Le test de tropisme doit être réalisé le plus près possible de l'initiation d'antagoniste de CCR5, ce d'autant que le nadir de CD4 est bas. Si le résultat date de plus de 6 mois, il est préférable de le contrôler.

Les tests de tropisme largement disponibles, et actuellement utilisés, sont des tests génotypiques. Ils sont basés sur l'analyse de la séquence de la région V3 de la gp120 du virus du patient. L'analyse de V3 peut être réalisée à partir de l'ARN VIH plasmatique ou de l'ADN VIH intracellulaire en cas de charges virales plasmatiques faibles ou indétectables. Les déterminants du tropisme VIH siègent principalement au niveau de cette boucle V3 et différents systèmes d'interprétation sont disponibles sur des sites informatiques [9]. L'algorithme Geno2Pheno (avec un taux de faux positifs X4 de 10%) a été validé pour les VIH-1 de sous-types B ou C mais il semble manquer de sensibilité pour les sous-types CRF02\_AG et de spécificité pour les sous-types D et AE [10]. Il reste très peu évalué pour les autres sous-types non-B (<http://www.geno2pheno.org/index.php>). D'autres algorithmes ont été proposés (<http://www.hivfrenchresistance.org>).

Chez les patients à charge virale détectable, la corrélation entre les résultats des tests de tropisme obtenus à partir de l'ARN plasmatique et ceux obtenus à partir de l'ADN VIH des cellules sanguines est bonne [11].

Chez les patients en échec virologique sous antagoniste de CCR5, un test génotypique de tropisme permettra la détermination du tropisme mais aussi l'étude des mutations apparaissant sous traitement dans la gp120. Plusieurs mécanismes d'échappement viral aux antagonistes de CCR5 ont en effet été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, le cas le plus fréquent, soit l'émergence de virus R5 résistants à l'antagoniste de CCR5 [12,13]. Des données complémentaires associant des analyses génotypiques et phénotypiques sont nécessaires pour mieux analyser les déterminants de la résistance à cette classe d'inhibiteurs.

### **Les inhibiteurs d'intégrase (INI)**

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale. Ils agissent sur l'étape de transfert de brin.

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase de première génération (raltégravir et elvitégravir) est due à la sélection de trois profils majoritaires initialement distincts (comportant N155H, Y143C/H/R ou Q148K/R/H), associés à une ou plusieurs mutations secondaires mises en évidence en cas d'échappement virologique au raltégravir et à l'elvitégravir, molécules qui présentent une résistance croisée quasi absolue [14].

La barrière génétique du VIH vis-à-vis du raltégravir et de l'elvitégravir est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules. Une réplication résiduelle sous raltégravir ou elvitégravir (*Cf.* paragraphe « INNTI ») comportant un INI peut compromettre la possibilité d'un traitement ultérieur par le dolutégravir, inhibiteur d'intégrase de deuxième génération [15]. De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser ces médicaments dans des combinaisons antirétrovirales non validées par des essais cliniques.

Le dolutégravir, utilisé à double dose (50 mg x 2 /jour) semble être actif sur des virus ayant certains profils de résistance (N155H, Y143C/H/R); la barrière génétique du VIH vis-à-vis du dolutégravir est plus robuste quant à la sélection de résistance lors de son utilisation en induction de traitement [15]. Cependant cette robustesse est moindre que celle observée avec les inhibiteurs de protéase : le dolutégravir peut sélectionner au moins deux types de profils (N155H et R263K) quand il est utilisé à simple dose (50 mg/j) en monothérapie réelle [16] ou fonctionnelle [17].

Dans le cadre de l'utilisation du raltégravir, de l'elvitégravir ou du dolutégravir en relais chez des patients avec charge virale indétectable, il convient d'être très vigilant sur l'efficacité des molécules associées et de bien vérifier dans le dossier clinique et dans l'historique des résultats des tests de résistance que celles-ci sont complètement actives.

Lors de l'utilisation des inhibiteurs d'intégrase il convient d'être particulièrement attentif car une réplication virale même à faible niveau (50 à 200 copies/ml) peut s'accompagner fréquemment de sélection de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase [5,18,19].

## **Tests de résistance**

### **Tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux**

Les tests génotypiques permettent d'identifier les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse (TI), de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 et de la gp41. Après PCR, le

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

Les laboratoires utilisent des techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS décrites sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>.

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

Un contrôle de qualité des tests génotypiques, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, est réalisé chaque année depuis 2001 et concerne actuellement une soixantaine de laboratoires. Ce contrôle de qualité a un rôle pédagogique important démontré par l'amélioration des performances des laboratoires au cours du temps [20]. (Depuis 2007, le contrôle de qualité s'effectue sous l'égide du Centre national de référence sur la résistance aux antirétroviraux.

Les algorithmes d'interprétation des mutations doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. De tels algorithmes reposent sur des études de corrélation entre le profil de mutations et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé [21].

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS AC11 évoluent en fonction des données disponibles réactualisées tous les 6 à 12 mois et sont disponibles sur les sites web : <http://www.hivfrenchresistance.org> et <http://hivdb.stanford.edu>.

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels des règles d'interprétation ont été transmises. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé avec la mention « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance ».

Il est indispensable d'effectuer une réinterprétation des résultats de tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents [22]. Des études récentes ont montré qu'il y avait un intérêt à interpréter de façon cumulative (c'est-à-dire tenir compte de toutes les mutations présentes sur le dernier test de résistance mais également de celles identifiées par les tests antérieurs). Ceci est particulièrement démontré pour les INNTI mais aussi pour certains INTI.

### **Tests phénotypiques de résistance aux antirétroviraux**

Les tests phénotypiques ne sont utilisés actuellement que dans le cadre de protocoles de recherche.

## **Résistance et VIH-1 de sous-type non-B**

Du point de vue de la résistance aux antirétroviraux, plusieurs questions se posent : quel est l'impact du polymorphisme des VIH-1 non-B sur l'acquisition de mutations de résistance aux différentes classes d'antirétroviraux ? Ces virus ont-ils une voie d'évolution vers la résistance différente de celle des VIH-1 de sous-type B ?

Le gène de la protéase des sous-types non-B du fait de son polymorphisme naturel peut présenter à certaines positions des acides aminés décrits comme des mutations de résistance chez les VIH-1 de sous-type B.

En ce qui concerne la résistance à l'étravirine et la rilpivirine, environ 10% des virus de sous-types non-B ont au moins une mutation impliquée dans le score de résistance établi pour les virus de sous-type B [23]. La sensibilité aux anti-intégrases semble équivalente quel que soit le sous-type viral car le site actif de l'enzyme est particulièrement bien conservé.

En revanche, le sous-type viral influence les profils de mutations sélectionnées lors des échecs aux INTIs, INNTIs et au raltégravir. Par exemple une mutation V106M est sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C aux INNTI entraînant une résistance de haut niveau à cette classe d'antirétroviraux. De même il existe une émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [17].

Ces phénomènes sont encore mal connus et il est important d'étudier, dans les pays du Nord et du Sud, ces nouveaux profils de résistance liés au sous-type viral. Un effet défavorable de positions polymorphiques au sein de sous-types non-B a été récemment rapporté [8]. Ce résultat mérite d'être confirmé.



## Résistance et populations virales minoritaires

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20% de la population globale. Différentes méthodes permettant la détection de variants résistants minoritaires ont été décrites : PCR spécifique d'allèle muté, séquençage de multiples clones moléculaires après dilution limite (*single genome sequencing*), séquençage ultrasensible par des techniques de nouvelle génération à haut débit, notamment le pyroséquençage (*ultradeep sequencing*). Ces méthodes permettent d'atteindre une sensibilité de 0,1 à 1% pour la détection des variants minoritaires. Le séquençage ultrasensible constitue l'approche la plus prometteuse mais nécessite l'utilisation de logiciels et de compétences spécifiques pour le traitement bioinformatique des données.

Chez les patients n'ayant jamais été traités, l'utilisation de ces techniques plus sensibles a conduit à mettre en évidence une prévalence plus élevée de variants résistants que celles obtenues avec des approches classiques de séquençage de populations (*bulk sequencing*) [24,25]. Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe [26,27]. De même, il a été montré que la présence de virus à tropisme X4 minoritaires était associée à une augmentation du risque d'échec virologique chez les patients traités par un antagoniste de CCR5 [28]. En revanche, une telle association n'a pas été observée avec les autres classes d'antirétroviraux. Les techniques de séquençage de nouvelle génération pourraient contribuer à définir les seuils de variants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. Des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances.

## Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

### Au cours de la primo-infection

Un des problèmes des études épidémiologiques sur la transmission de virus résistants est celui de leur représentativité. Ainsi en France, en 2012, sur environ 6 900 découvertes d'infections par le VIH, environ la moitié l'ont été chez les HSH, 47% d'entre eux étaient diagnostiqués à un stade précoce de l'infection (<6mois) et environ 600 à un stade très précoce lors de la primo-infection (BEH, 1 avril 2014 et données CNR, *detuned test* et test sérologique d'infection précoce). De ce fait nous estimons qu'environ 30% des patients dont l'infection est diagnostiquée au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence des mutations de résistance aux antirétroviraux conduite annuellement en France.

La liste des mutations publiée par l'OMS [29] a été développée spécifiquement pour l'étude de la transmission de la résistance quel que soit le sous-type viral et son utilisation doit être recommandée dans les études de transmission de virus résistants. Cette liste n'ayant pas été actualisée depuis 2009, il est nécessaire d'utiliser soit la liste de l'IAS, soit l'algorithme de l'ANRS pour définir la résistance aux nouvelles classes (inhibiteurs d'intégrase) ou nouvelles molécules (rilpivirine, étravirine).

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance annuelle a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS depuis 1996.

En 2014, 368 patients dont le diagnostic a été fait au moment de la primo-infection ont été inclus, majoritairement des hommes (92%) ayant des relations avec des hommes dans 69% des cas. En utilisant la liste de l'OMS, la prévalence de virus portant au moins une mutation de résistance était de 9,2%. Cette prévalence de virus résistants était stable au cours du temps, entre 10 et 13%. La prévalence de virus porteurs de mutations de résistance aux INTIs, aux INNTIs de première génération ou aux IP était, respectivement, de 4,3%, 3% et 2,4%. La prévalence de mutations associées à une résistance à la rilpivirine et/ou à l'étravirine était de 6% avec une majorité de mutations en position 138. La résistance à au moins un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse était donc de 8,4%. Des mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase étaient observées dans 2,7% des cas (4 mutations E157Q et 2 mutations R263K conférant une résistance au dolutégravir). La prévalence de transmission de virus résistants à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes était également stable, à 1,1% [30].

Par ailleurs on note depuis quelques années une augmentation significative de la transmission de virus VIH-1 de sous-types non-B : 39% en 2014, 33% en 2007-2012, *versus* 25,5% en 2005-2006 et 10,3% en 1996-1998 ( $p < 0,001$ ) [31].

### **Chez les patients chroniquement infectés non traités**

Chez les patients ayant une infection chronique et naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance est déterminée périodiquement dans le cadre des études Odyssée initiées en 1998. En 2010/2011, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux dans la protéase ou la TI était de 9% (IC95% : 6,8-11,2). Cette prévalence est globalement stable depuis 2006/2007 avec cependant en 2010/2011 une diminution significative de la prévalence de la résistance aux IPs (1,8% vs 5,0%, p=0,003) [32]. Cette prévalence n'est pas différente en fonction de la durée de séropositivité et des caractéristiques sociodémographiques des patients. En revanche, il existe une relation entre les groupes à risque et la prévalence de la résistance transmise : les homosexuels masculins porteurs de virus de sous-type B constituent le groupe le plus fréquemment infecté par un virus résistant [32]. La proportion de patients porteurs de virus de sous-types non-B est stable depuis 2006/2007 autour de 44%. La prévalence de la résistance chez des patients naïfs (9%) justifie la prescription de tests génotypiques de résistance avant l'initiation d'un traitement antirétroviral pour prévenir un risque d'échec virologique [33].

### **Chez les patients traités et en échec virologique**

Depuis 2004, la prévalence de résistance acquise chez les patients traités par ARV est évaluée régulièrement dans le cadre d'une étude nationale multicentrique (Etude Multivir) émanant du groupe résistance de l'AC-11 ANRS [34]. L'étude Multivir a été conduite en 2014 chez des patients traités, en échec virologique (>50 copies/mL sur deux prélèvements successifs), dans 37 centres et quelle que soit la ligne du traitement. La résistance à au moins un ARV était retrouvée chez 56% des virus (INTI, 36% ; INNTI, 32% ; IP, 20% ; INI, 12%). En 2009 la résistance à au moins un antirétroviral était présente chez 58% des isolats (INTI, 48% ; INNTI, 21% ; IP, 29%) ; Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules d'une classe était de 3,5% pour les INTI (4,3% en 2009), 9,2% pour les INNTI (3,2% en 2009) et 1,6% pour les IP (4,4% en 2009), et 3,4% pour les INI. Environ 50% des patients avec une charge virale à l'échec comprise entre 51 et 200 copies/ml avaient un virus porteur d'au moins une mutation de résistance, renforçant la nécessité d'effectuer un génotypage de résistance en cas d'échec virologique dès que le seuil de 50 copies/mL est franchi [19].

## **Recherche de virus résistant dans le LCR**

La diffusion des différentes molécules antivirales est variable selon les compartiments de l'organisme, ce qui peut induire une répllication résiduelle locale en cas de dose suboptimale dans un tissu et la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin. Cela peut notamment être le cas pour le LCR ou les compartiments génitaux [35]. Plusieurs études ont montré des différences de profils de résistance entre le compartiment sanguin et le LCR. Il est donc recommandé, chez les patients présentant des troubles neurologiques et lorsqu'une ponction lombaire est réalisée, de pratiquer une analyse de la résistance du virus présent dans le LCR, quand la charge virale VIH est détectable et ceci quel que soit son niveau, dans le but d'adapter le traitement antirétroviral.

## **Recherche de virus résistant dans l'ADN cellulaire**

Les tests de résistance génotypiques réalisés à partir de l'ADN cellulaire peuvent conduire à une sous-détection des mutations de résistance par rapport au cumul des résultats des tests de résistance génotypiques réalisés antérieurement à partir de l'ARN VIH plasmatique [36]. L'utilisation du séquençage haut débit semble prometteuse dans cette situation où la détection des mutations dans l'ADN VIH cellulaire est améliorée (entre 5 à 15%) chez des patients avec de nombreux antécédents d'échec et contrôlés sous traitement optimisé [37]. Des incertitudes supplémentaires à l'intérêt des tests sur ADN sont liées

- 1) au fait que plusieurs études ont montré que les virus mutés et archivés dans les cellules mononuclées du sang périphérique pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma
- 2) à la possibilité que la présence de virus archivés résistants dans les réservoirs cellulaires n'implique pas systématiquement leur réémergence sous la pression sélective des molécules antivirales, ce phénomène étant en cours d'évaluation.

Néanmoins, les tests de génotype de résistance effectués à partir de l'ADN-VIH des PBMC peuvent être prescrits dans des circonstances particulières où ce test peut apporter des informations :

- Chez des patients en succès virologique et pour lesquels la question d'un changement de traitement se pose, si aucun résultat sur le plasma n'est disponible, ou pour identifier des mutations non recherchées sur des tests génotypiques antérieurs (ex : rilpivirine et étravirine)
- Chez un nouveau-né infecté par voie materno-fœtale et sous traitement et n'ayant pas eu de test sur plasma
- Chez un sujet en primo- infection et sous traitement et n'ayant pas eu de test sur plasma)

## Indications des tests génotypiques de résistance

Situations cliniques	Recommandations (niveau de preuve)
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (AII)*  Sans attendre les résultats pour débiter le traitement en cas de primo-infection*
Échecs thérapeutiques (2 CV > 50cop/ml)	Recommandé (AII)*
Prophylaxie post-exposition	Recommandé chez le sujet source (si charge virale détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé dont le choix devra également tenir compte des résultats des génotypages antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (AII)*
Grossesse	Recommandé (AII)*
Symptômes neurologiques avec ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

**\*Seront analysés les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase.**

Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique (charge virale confirmée sur 2 mesures consécutives > 50 copies/mL), le patient étant sous traitement antirétroviral. L'intérêt de modifier rapidement le traitement après avoir constaté l'échec virologique est bien documenté par plusieurs publications montrant une accumulation de mutations de résistance quand le patient conserve la même thérapeutique malgré l'échec, même à des niveaux de charge virale relativement bas (entre 50 et 500 copies/mL) [38]. Un « blip » est défini par une élévation transitoire de l'ARN-VIH plasmatique, en général de moins de 100 copies/mL, observée sur un seul prélèvement, et ne justifie pas la prescription d'un test de résistance.

L'interprétation des résultats d'un test génotypique de résistance et les choix thérapeutiques ultérieurs nécessitent une concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue.

## Points forts

- On observe globalement en France une stabilité de la prévalence des virus résistants chez les patients au stade de primo-infection ou chroniquement infectés et non traités. À l'inverse, il existe une diminution de la prévalence des virus résistants chez les patients traités et en échec virologique.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement en dessous du seuil de détection de 50 copies/ml.
- Les tests génotypiques de résistance sont une aide importante pour le choix du traitement de relais. L'expertise du virologue est primordiale pour l'interprétation des algorithmes de résistance, en particulier dans le cas de résistances « possibles », dans les multi-échecs, ou lorsque les données concernant les nouvelles molécules sont préliminaires.
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.

## Le groupe d'experts recommande :

- de prescrire un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH (AII), ou sur le dernier prélèvement disponible avant de débuter le traitement (AII) ;
- d'étudier par ce test génotypique les gènes de la RT, Protéase et Intégrase
- de rendre le premier résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 (AII) ;
- de prescrire un test génotypique de résistance en cas d'échec virologique en s'assurant que le patient était sous traitement antirétroviral au moment du prélèvement (AI) ;
- que le choix du traitement de relais soit réalisé le plus souvent possible lors de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues ;
- de prescrire un test de détermination génotypique du tropisme uniquement quand la prescription d'antagonistes de CCR5 est envisagée (AI), sur l'ARN ou l'ADN VIH selon la situation ;
- de demander la réinterprétation des résultats des anciens tests génotypiques avec l'algorithme le plus récent en cas de changement de traitement et de tenir compte de l'analyse des génotypes cumulés (AII) ;
- de conduire des études de recherche clinique sur la prévalence et la signification des variants résistants minoritaires (AII).

## Références

- [1] Hirsch Ms, Günthard Hf, Schapiro JM, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Top. HIV Med. Publ. Int. AIDS Soc. USA* 2008;16:266–285.
- [2] Zaharatos GJ, Wainberg MA. Update on rilpivirine: a new potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV replication. *Ann. Med.* 2013;45:236–241.
- [3] Asahchop EL, Wainberg MA, Oliveira M, *et al.* Distinct resistance patterns to etravirine and rilpivirine in viruses containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor mutations at baseline. *AIDS Lond. Engl.* 2013;27:879–887.
- [4] Taiwo B, Gallien S, Aga E, *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J. Infect. Dis.* 2011;204:515–520.
- [5] Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, *et al.* Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:1056–1062.
- [6] Larrouy L, Chazallon C, Landman R, *et al.* Gag mutations can impact virological response to dual-boosted protease inhibitor combinations in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:2910–2919.
- [7] Nowicka-Sans B, Protack T, Lin Z, *et al.* BMS-955176: Identification and Characterization of a Second-Generation HIV-1 Maturation Inhibitor with Improved Potency, Anti-viral Spectrum and Gag Polymorphic Coverage. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;
- [8] Armenia D, Di Carlo D, Gori C. The Co-Presence of Specific HIV-1 CRF02\_AG Polymorphisms Correlates with a Lower Response to PI-Based First Line HAART. *International HIV Drug Resist. Workshop 2016; Boston (MA) USA (abstract n°31)*
- [9] Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, *et al.* European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11:394–407.
- [10] Raymond S, Delobel P, Rogez S, *et al.* Genotypic prediction of HIV-1 CRF01-AE tropism. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51:564–570.
- [11] Gupta S, Neogi U, Srinivasa H, *et al.* High concordance of genotypic coreceptor prediction in plasma-viral RNA and proviral DNA of HIV-1 subtype C: implications for use of whole blood DNA in resource-limited settings. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2003–2006.
- [12] Recordon-Pinson P, Raymond S, Bellecave P, *et al.* HIV-1 dynamics and coreceptor usage in Maraviroc-treated patients with ongoing replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57:930–935.
- [13] Swenson LC, Dong WWY, Mo T, *et al.* Use of cellular HIV DNA to predict virologic response to maraviroc: performance of population-based and deep sequencing. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:1659–1666.
- [14] Geretti AM, Armenia D, Ceccherini-Silberstein F. Emerging patterns and implications of HIV-1 integrase inhibitor resistance. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012;25:677–686.
- [15] Underwood MR, Johns BA, Sato A, *et al.* The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 2012;61:297–301.
- [16] Katlama C, Soulie C, Blanc C. Dolutegravir monotherapy in patients with suppressed HIV viremia. *15th Eur. AIDS Conf. EACS Oct. 21-24 2015 Barc.* 2015;
- [17] Underwood M, DeAnda F, Dorey D. Resistance Post Week 48 in ART-Experienced, Integrase Inhibitor-Naïve Subjects with Dolutegravir (DTG) vs. Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762). *13th Eur. HIV Hepat. Workshop 2015 Barc. Spain 2015; Abstract n°6*
- [18] Fourati S, Charpentier C, Amiel C, *et al.* Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:1507–1512.
- [19] Assoumou L, Charpentier C, Grude M, *et al.* Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Treated Patients with Viral Load > 50 copies/mL in 2014: A French Nationwide Study. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016; Boston (MA) USA (abstract n° 62)*
- [20] Descamps D, Delaugerre C, Masquelier B, *et al.* Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J. Med. Virol.* 2006;78:153–160.
- [21] Brun-Vézinet F, Costagliola D, Khaled MA, *et al.* Clinically validated genotype analysis: guiding principles and statistical concerns. *Antivir. Ther.* 2004;9:465–478.



- [22] Vandamme A-M, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, *et al.* European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011;13:77–108.
- [23] Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, *et al.* Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naïve patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:1237–1242.
- [24] Metzner KJ, Rauch P, Walter H, *et al.* Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS Lond. Engl.* 2005;19:1819–1825.
- [25] Johnson JA, Li J-F, Wei X, *et al.* Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008;5:e158.
- [26] Paredes R, Lalama CM, Ribaldo HJ, *et al.* Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J. Infect. Dis.* 2010;201:662–671.
- [27] Li JZ, Paredes R, Ribaldo HJ, *et al.* Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011;305:1327–1335.
- [28] Baatz F, Struck D, Lemaire M, *et al.* Rescue of HIV-1 long-time archived X4 strains to escape maraviroc. *Antiviral Res.* 2011;92:488–492.
- [29] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, *et al.* Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* 2009;4:e4724.
- [30] Chaix M-L, Assoumou L, Mahjoub N, *et al.* Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016; Boston (MA), USA (abstract n°67)*
- [31] Chaix M-L, Seng R, Frange P, *et al.* Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013;56:880–887.
- [32] Descamps D, Assoumou L, Chaix M-L, *et al.* National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade: 2001-2011. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:2626–2631.
- [33] Wittkop L, Günthard HF, Wolf F de, *et al.* Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11:363–371.
- [34] Assoumou L, Descamps D, Yerly S, *et al.* Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68:1400–1405.
- [35] Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ, *et al.* Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J. Virol.* 2003;77:12336–12345.
- [36] Wirden M, Soulie C, Valantin M-A, *et al.* Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66:709–712.
- [37] Rodriguez C, Nere MI, Demontant V *et al.* Ultra Deep Sequencing detect minority resistant variants archived in HIV-1 cellular DNA in antiretroviral treatment well-suppressed patients. XXV International HIV drug resistance workshop, Boston 2016, abstract 43.
- [38] Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, *et al.* Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012;7:e36673.



## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **octobre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Suivi de l'adulte vivant avec le VIH  
et organisation des soins

(avril 2018)

## Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

*Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Univ Auvergne
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Suivi et organisation des soins »

*Sous la direction du Pr Fabrice BONNET, CHU Bordeaux  
et du Dr Anne SIMON, CHU Pitié-Salpêtrière*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
François BOUE	CHU Antoine Beclère, Clamart
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Univ Auvergne
Guy MOLINIER	ACT UP, Toulouse
Fabrice PILORGE	AIDES, Paris
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
Florence THUNE	SIDACTION, Paris

### **Personnes auditionnées :**

Jean-Luc BOUSSARD	COREVIH Île-de-France Est
Sandrine FOURNIER	SIDACTION, Paris
Corinne LE HUITOUZE	SIDACTION, Paris
Ridha NOUIOUAT	SIDACTION, Paris

## Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<i>Vers l'objectif 95-95-95.....</i>	<i>6</i>
<i>Renforcement de la prise en charge des comorbidités.....</i>	<i>6</i>
<i>Optimisation du soutien psychologique et social pour les patients vulnérables .....</i>	<i>7</i>
<i>Diversification de l'offre de soins .....</i>	<i>7</i>
<b>Dépistage, diagnostic et dispositif d'annonce de la séropositivité .....</b>	<b>8</b>
<i>En milieu extra-hospitalier.....</i>	<i>8</i>
<i>En milieu associatif .....</i>	<i>8</i>
<i>En milieu hospitalier : un dispositif d'annonce et de prise en charge initiale dans la pluridisciplinarité.....</i>	<i>9</i>
<b>Prise en charge initiale .....</b>	<b>10</b>
<i>Accès aux droits .....</i>	<i>10</i>
<i>Demande d'exonération du ticket modérateur .....</i>	<i>10</i>
<i>Déclaration obligatoire.....</i>	<i>10</i>
<i>Évaluation clinique et paraclinique initiale permettant de définir avec le patient un parcours de soins personnalisé.....</i>	<i>10</i>
<i>Parcours de soins.....</i>	<i>10</i>
<i>Données de l'entretien médical et de l'examen clinique .....</i>	<i>12</i>
<i>Bilan paraclinique initial et préthérapeutique.....</i>	<i>12</i>
<i>Éducation thérapeutique.....</i>	<i>13</i>
<i>Mesures hygiéno-diététiques .....</i>	<i>16</i>
<i>Prise en charge des addictions [alcool/toxiques/tabac] .....</i>	<i>16</i>
<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>19</b>
<i>Suivi thérapeutique initial.....</i>	<i>19</i>
<i>Suivi thérapeutique au long cours.....</i>	<i>19</i>
<i>Bilan annuel.....</i>	<i>20</i>
<b>Santé sexuelle au cours de l'infection par le VIH .....</b>	<b>24</b>
<i>Épidémiologie .....</i>	<i>24</i>
<i>La stratégie nationale de santé sexuelle .....</i>	<i>24</i>
<i>Femmes .....</i>	<i>24</i>
<i>Hommes.....</i>	<i>25</i>
<b>Populations spécifiques .....</b>	<b>26</b>
<i>Femmes .....</i>	<i>26</i>
<i>Suivi gynécologique.....</i>	<i>26</i>
<i>Ménopause et VIH.....</i>	<i>27</i>
<i>Spécificités des traitements ARV chez les femmes .....</i>	<i>28</i>
<i>Population Hétérosexuelle.....</i>	<i>28</i>
<i>Population migrante.....</i>	<i>28</i>
<i>Population homo et bisexuelle.....</i>	<i>29</i>
<i>Personnes trans.....</i>	<i>30</i>
<i>Usagers de drogues .....</i>	<i>31</i>



<b>Suivi partagé.....</b>	<b>32</b>
<i>Ville-hôpital : Coordination du médecin généraliste .....</i>	<i>32</i>
<i>Coordination infirmière .....</i>	<i>33</i>
<i>La prise en charge associative .....</i>	<i>33</i>
<i>Les nouvelles expériences de suivi.....</i>	<i>34</i>
<b>Place des COREVIH dans la prise en charge.....</b>	<b>35</b>
<i>Cadre réglementaire et missions .....</i>	<i>35</i>
<i>Un champ d'intervention élargi aux IST dans une approche en santé sexuelle .....</i>	<i>36</i>
<i>De nouvelles missions pour les COREVIH adaptées aux enjeux actuels de la lutte contre le VIH et les IST.....</i>	<i>37</i>
<i>COREVIH et Stratégie nationale de santé sexuelle (SNSS).....</i>	<i>37</i>
<i>La Stratégie nationale de santé sexuelle.....</i>	<i>37</i>
<i>La place des COREVIH dans la mise en œuvre et la déclinaison régionale de la SNSS .....</i>	<i>37</i>
<i>Les COREVIH devront-ils s'investir dans la mise en œuvre de l'ensemble de la SNSS au détriment de la lutte contre le VIH ? .....</i>	<i>38</i>
<i>COREVIH et parcours de santé .....</i>	<i>38</i>
<i>Une instance avec une programmation pluriannuelle (plan d'action) COREVIH/ARS.....</i>	<i>39</i>
<i>Renforcement du cadre de fonctionnement pour la démocratie sanitaire.....</i>	<i>39</i>
<i>Une interface nationale entre les COREVIH et le ministère de la santé à légitimer.....</i>	<i>40</i>
<i>Fonctionnement, nomination et mission du groupe de travail technique national (GTN) COREVIH depuis 2011.....</i>	<i>40</i>
<i>Proposer des modalités de nomination au groupe d'interface national pour mieux représenter les COREVIH .....</i>	<i>40</i>
<i>Financements : mutualiser pour financer les nouvelles missions et réviser le modèle de calcul des dotations.....</i>	<i>40</i>
<i>Les MiGAC .....</i>	<i>40</i>
<i>Attribuer les économies liées à la fusion de plusieurs COREVIH aux nouvelles missions des COREVIH.....</i>	<i>41</i>
<i>Prendre en compte la dynamique de l'épidémie VIH et IST dans le mode de calcul de financement des COREVIH.....</i>	<i>41</i>
<i>Consacrer les fonds des COREVIH à la mise en œuvre de leurs missions .....</i>	<i>41</i>
<i>Limiter des frais de structures que peuvent demander les établissements sièges des COREVIH.....</i>	<i>41</i>
<b>Les soins dans les lieux de privation de liberté .....</b>	<b>43</b>
<i>En garde à vue .....</i>	<i>43</i>
<i>En centre de rétention administrative .....</i>	<i>43</i>
<i>En établissement pénitentiaire.....</i>	<i>43</i>
<i>Le dépistage .....</i>	<i>43</i>
<i>Prévention et réduction des risques (RdR).....</i>	<i>44</i>
<i>Prise en charge des patients vivant avec le VIH.....</i>	<i>45</i>
<i>Prise en charge de populations particulières .....</i>	<i>45</i>
<i>L'aménagement et la suspension de peine pour raison médicale .....</i>	<i>46</i>
<i>Préparation et continuation des soins à la sortie.....</i>	<i>46</i>
<b>Points forts .....</b>	<b>48</b>
<b>Le groupe d'experts recommande.....</b>	<b>49</b>
<b>Références .....</b>	<b>51</b>

## Introduction

### *Vers l'objectif 95-95-95*

Le prochain challenge de la lutte contre le SIDA est l'objectif fixé par l'ONUSIDA d'aller vers l'élimination de toute nouvelle infection en 2030 [1]. Cette ambition s'appuie sur un consensus mondial en faveur d'une perspective d'ici à 2020 où 90 % des personnes vivant avec le VIH connaîtront leur statut sérologique, où un traitement contre le VIH sera proposé à 90 % des personnes connaissant leur statut sérologique et où la charge virale de 90 % des personnes sous traitement anti-VIH atteindra un niveau indétectable. La nouvelle stratégie nationale de santé sexuelle a renchéri en France sur cet objectif en le fixant à 95-95-95 pour 2020 ([http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_sante\\_sexuelle.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_sante_sexuelle.pdf)).

L'étude 2013 de la cascade des soins et de la base de données hospitalière (FHDH ANRS CO4) [2] en France montre que les deux derniers objectifs sont atteints : 96 % des personnes en soins sont sous traitement antirétroviral et 94 % des personnes traitées depuis au moins 6 mois ont une charge virale indétectable. Cependant la proportion estimée de personnes séropositives diagnostiquées n'est que de 84 % avec des variations mais aussi des différences de prises en charges selon les populations. En effet, le temps médian entre la contamination et la prise en charge dans les soins peut varier entre trois ans pour les hommes ayant des relations avec les hommes et les femmes hétérosexuelles, à plus de quatre ans pour les hommes hétérosexuels et les usagers de drogues. Pour certains groupes vulnérables (patients migrants, usagers de drogues par exemple), le délai entre le diagnostic de l'infection et le début d'initiation du traitement ARV reste trop tardif [3]. Il est noté également des différences en fonction des groupes de transmission dans la cascade des soins : la proportion de personnes hétérosexuelles (hommes et femmes) originaires de pays étrangers est ainsi moindre parmi les personnes ayant une charge virale indétectable qu'au sein de la population VIH en général [4].

Au-delà du renforcement du dispositif de dépistage, l'organisation des soins doit tenir compte de ces différences de prises en charge et des changements survenus dans l'épidémie en France ces dernières années.

### *Renforcement de la prise en charge des comorbidités*

L'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) traitées, ayant une charge virale < 50 copies/mL et des CD4 > 500/mm<sup>3</sup> est aujourd'hui proche de celle de la population générale sur tous les continents [5]. Dans une étude publiée en 2014, réalisée au Royaume Uni [6], une PVVIH de 35 ans débutant son premier traitement ARV avait une durée de vie estimée jusqu'à environ 77 ans, équivalente à celle de la population générale, à condition de débuter son traitement à plus de 200 CD4 et d'obtenir une bonne réponse thérapeutique. Dans une étude de la cohorte Suisse [7], l'espérance de vie d'une personne de 20 ans a augmenté de 11,8 ans sous traitement par les monothérapies à 54,9 ans dans la période la plus récente. L'espérance de vie est similaire entre les PVVIH ayant un niveau d'éducation élevé par rapport aux personnes de la population générale disposant d'un niveau d'étude secondaire, mais elle reste inférieure d'environ 5 ans par rapport aux personnes de la population générale ayant un niveau d'éducation élevé.

On assiste à un vieillissement de la population vivant avec le VIH comme le montrent en France les résultats de l'enquête ANRS-VESPA2 [8] ; l'âge médian entre les deux enquêtes de 2003 et 2011 a augmenté de 41 à 48 ans. Cinquante-deux pour cent des PVVIH avaient 50 ans et plus en 2014 dans la cohorte Aquitaine. Il importe donc, au-delà de la consolidation de la prise en charge médicale autour de l'infection par le VIH d'être vigilants sur la prise en charge des comorbidités. En effet, la prévalence des principales comorbidités dans la Cohorte Aquitaine s'établissait comme suit en 2014 : clairance de la créatinine <60 ml/mn chez 14,3 % de la population suivie ; événements cardiovasculaires 11,1 %, incluant les infarctus du myocarde 6,5 % et événements vasculaires du système nerveux central 3,1 % ; hypertension artérielle 47,9 % ; diabète 14,2 % ; fractures 5,1 % ; cancers 11,5 % [8]. Certaines études montrent que la survie des PVVIH âgés de 50 ans et plus sans comorbidités reste plus faible qu'en population générale [9].

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

## **Optimisation du soutien psychologique et social pour les patients vulnérables**

Dans de nombreuses études, la proportion de personnes avec des difficultés psychosociales parmi les PVVIH est plus fréquente que dans la population générale. Dans l'enquête VESPA2 [10], les conditions socio-économiques des PVVIH se dégradent entre 2003 et 2011, particulièrement chez les patients d'origine étrangère avec une diminution du taux de l'emploi. L'état de santé perçu est excellent ou très bon pour 26 % des PVVIH, bon pour 62 %, mauvais ou médiocre pour 13 % d'entre eux. Près de 13 % des PVVIH rapportent un épisode dépressif majeur dans l'année, taux plus élevé que celui observé avec le même instrument de mesure en population générale (de 5 à 8 % selon les études) [11]. Cela se traduit par un taux plus important de suicide chez les PVVIH (18,6/1000 personnes-années) par rapport à la population générale (8,5/1000 personnes-années) comme le rapporte une étude canadienne [12]. Ceci plaide pour une approche multidisciplinaire, le renforcement des structures d'éducation thérapeutique du patient (ETP) et les possibilités de prise en charge psychologiques et sociales dans les centres et les associations prenant en charge les PVVIH.

## **Diversification de l'offre de soins**

Dans les files actives de PVVIH en 2016, les profils de populations peuvent être très différents en fonction de l'ancienneté du diagnostic de l'infection. L'enquête VESPA2 [8] fait apparaître ces groupes de patients : 40,7 % diagnostiqués avant 1996, 24,6 % entre 1996 et 2002 et 34,7 % entre 2003 et 2011. Les prises en charge doivent s'adapter pour répondre aux besoins différents de ces patients : les premiers infectés dont l'état de santé a été fortement impacté par une immunodépression profonde, des traitements lourds en effets indésirables et des comorbidités ; et les PVVIH infectés plus récemment, traités plus précocement avec des traitements plus simples et moins pourvoyeurs d'effets indésirables. L'offre de soins doit tenir compte de cette hétérogénéité pour innover en termes de prise en charge de cette maladie chronique qu'est devenue l'infection à VIH. Il convient de proposer différents types de prise en charge, en fonction de l'autonomie et des choix du patient, permettant un parcours de soins adapté, et de repérer les situations complexes, en dynamisant une offre ambulatoire de prise en charge spécialisée pour le VIH.

Cela implique la définition d'un parcours de soins ayant pour objectif une plus grande efficacité grâce à un suivi et un accompagnement personnalisé et coordonné du patient, et une mise à disposition de différents acteurs professionnels facilitant la prise en charge coordonnée ville/hôpital. L'offre de soins partagée, hospitalière et de ville, basée sur un cadre de coopération multidisciplinaire, doit disposer de référentiels de pratiques opposables sur tout le territoire et à tous les professionnels de santé. Une saisine des associations représentées par le TRT-5 a été acceptée par la HAS sur ce sujet et un texte en réponse est en cours de rédaction. Si le suivi médical des patients reste encore aujourd'hui assuré par l'hôpital en grande majorité, il convient de faire évoluer cette situation vers un partage plus équilibré avec la ville, comme cela est recommandé pour d'autres pathologies chroniques par le guide du parcours de soins [13]. Les évolutions technologiques et le développement de l'e-santé pourraient faciliter cette démarche.

Cette diversification de la prise en charge doit être équitable sur l'ensemble du territoire national et tendre vers l'objectif d'améliorer la qualité des soins.

## Dépistage, diagnostic et dispositif d'annonce de la séropositivité

Quel que soit son mode d'exercice, tout médecin, généraliste comme spécialiste d'organe (hépatologue, neurologue, dermato-vénérologue, cancérologue, gynécologue, gastro-entérologue et proctologue...) en ville comme à l'hôpital doit avoir le réflexe de la prescription d'un test de dépistage du VIH, que ce soit dans le cadre d'un bilan étiologique devant l'apparition de symptômes ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)), lors de la prescription d'un traitement potentiellement immunosuppresseur [radiothérapie, chimiothérapie] ou immuno-modulateur ou dans des populations fortement exposées au risque de contamination par le VIH.

### *En milieu extrahospitalier*

Les médecins généralistes sont mis au premier plan dans le cadre des missions de soins de santé primaires définies par le consensus formalisé « Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville », publié en mars 2009 par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et la Société française de lutte contre le sida (SFLS) [14] qui concerne tant les PVVIH que celles à risque d'infection par le VIH. Ce consensus met en avant le dépistage et la prévention par le médecin généraliste. Le plan VIH/Sida 2010-2014 [15] insiste sur le rôle primordial du médecin traitant pour permettre à toute personne de connaître son statut sérologique vis-à-vis du VIH avec des effets individuels (sur la santé) et collectifs (limitation de l'épidémie). La sexualité est aussi un champ d'action du médecin généraliste qui est particulièrement bien placé pour en parler dans le cadre d'une consultation pour une contraception, des troubles de l'érection ou la survenue d'IST. Ces situations sont des moments privilégiés pour proposer un dépistage. La prescription d'un test de dépistage doit être réalisée avec l'accord verbal des personnes.

L'annonce d'un test négatif sera accompagnée d'une information sur la prévention de la transmission du VIH et des IST, ainsi que d'une information sur la conduite à tenir en cas d'exposition, selon le contexte, voire d'une prise en charge en consultation de prophylaxie pré-exposition, le cas échéant.

L'annonce d'un test positif doit être préparée. Cette consultation d'annonce est particulièrement importante car elle engage le pronostic ultérieur qui reste à ce jour fortement lié à l'adhésion de la personne au projet thérapeutique et à la régularité du suivi. Le médecin peut s'aider du guide de la HAS d'annonce d'une maladie chronique [16].

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

- la nécessité de réaliser un test de confirmation ;
- l'histoire naturelle de l'infection par le VIH ;
- le bénéfice des traitements antirétroviraux et la chronicité de la maladie ;
- les risques de transmission ;
- les notions d'alliance thérapeutique ;
- l'orientation vers un centre de référence hospitalier en disposant des coordonnées d'un centre de référence de proximité. Ces données sont accessibles au niveau des centres de Coordination régionale de l'infection par le VIH (COREVIH) ;
- l'orientation vers les associations.

Les centres de référence doivent s'organiser pour pouvoir répondre à un médecin qui en ferait la demande pour une consultation et une prise en charge immédiate en cas de primo-infection, dans un délai rapide dans les autres cas (< à une semaine). Un dispositif d'accompagnement peut être requis et organisé pour les personnes fragiles (infirmière de coordination, médiation, ETP, mise en lien avec une association).

### *En milieu associatif*

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

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

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

- la discussion après la remise du résultat écrit de TROD positif qui doit permettre de s'assurer de la compréhension du résultat, de sa signification en termes 1) de fiabilité malgré la nécessité d'un test de confirmation, 2) de bénéfices liés au recours à une prise en charge précoce, 3) de conséquences sur le risque de transmission à autrui en l'absence de mesures préventives ;
- l'orientation et l'accompagnement vers les différentes possibilités d'accès à la confirmation du TROD et au support psychosocial nécessaire ou souhaité. Là encore le COREVIH peut être une aide à l'organisation du suivi pour l'orientation vers les CeGIDD (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et Diagnostic du VIH, des hépatites et des IST) ou les services référents avec lesquels des partenariats peuvent être mis en place.

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

Les associations peuvent proposer l'accompagnement vers les soins pour des personnes fragiles ou connaissant mal le système de soins dans une approche d'accompagnement global et de médiation en santé. Cet accompagnement est requis pour améliorer l'accès aux soins de ces personnes fragiles dans un processus spécifique permettant de gérer les questions complexes relevant de l'action sociale et de la santé.

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

L'annonce du diagnostic d'une infection par le VIH engage non seulement le pronostic médical de la personne mais aussi son avenir sur un plan familial, professionnel et social. Son retentissement psychologique nécessite une prise en charge précoce et adaptée aux besoins des personnes. Il est recommandé de rechercher les facteurs de vulnérabilité et les comorbidités permettant ensuite de définir un parcours personnalisé au plus près des besoins du patient. Plusieurs acteurs (assistante sociale, psychologue, médecin, IDE ..) sont susceptibles d'intervenir lors de cette consultation d'annonce en milieu hospitalier pour débiter la prise en charge globale au plus vite qui doit aboutir à une alliance thérapeutique avec la PVVIH et à un programme personnalisé de soins impliquant un temps d'articulation avec la médecine de ville en fonction des souhaits de la personne.



## Prise en charge initiale

### Accès aux droits

Lors de la prise en charge initiale, le médecin traitant, généraliste ou d'autre spécialité doit s'assurer que la PVVIH bénéficie d'une couverture maladie [droit commun, protection universelle maladie (PUMA), aide médicale d'état (AME), autres] et dispose d'une mutuelle. Si tel n'est pas le cas, la personne doit être orientée vers un travailleur social de secteur, de l'hôpital, des permanences d'accès aux soins de santé (PASS), ou vers une association qui pourra l'accompagner dans ces démarches.

### Demande d'exonération du ticket modérateur

La demande d'exonération du ticket modérateur (ALD n° 7 – Infection par le VIH), est au mieux faite par le médecin traitant déclaré. Un protocole de soins est rempli sur l'imprimé *ad hoc* (cerfa n°11626\*04) dès que possible. La mention du diagnostic d'infection par le VIH assortie des résultats du bilan immuno-virologique (nombre de CD4 et charge virale) est suffisante pour obtenir l'accord d'ouverture des droits mais il est important de mentionner les comorbidités et les complications éventuelles pour faciliter leur prise en charge. En l'absence de médecin traitant, le médecin spécialiste peut en faire la demande temporaire, dans l'attente pour la personne de trouver un médecin traitant.

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

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

### Déclaration obligatoire

Le médecin traitant, généraliste ou d'autre spécialité, et le médecin biologiste sont chargés de compléter la déclaration obligatoire et anonymisée de l'infection par le VIH et doivent en informer la personne ayant appris sa séropositivité.

La notification obligatoire et anonymisée de l'infection par le VIH et du sida se fait maintenant en ligne, et fait clairement apparaître les agences régionales de santé (ARS) comme destinataires des notifications. Ce nouveau dispositif de déclaration obligatoire [17] de l'infection par le VIH et du sida repose désormais sur la transmission des informations via l'application e-DO dédiée à la déclaration obligatoire en ligne de l'infection par le VIH et du sida (<http://www.e-do.fr>). Le circuit de déclaration de la DO du VIH/sida est donc modifié par rapport au circuit papier. Les biologistes n'ont plus à transmettre de feuillets de notification au clinicien. Chaque co-déclarant (clinicien et biologiste) fait une déclaration de manière indépendante dans l'application e-DO. Dans le cadre de la surveillance virologique (basée sur le volontariat du patient et du biologiste), les biologistes transmettent comme auparavant au Centre National de Référence du VIH un échantillon de sang sur buvard, accompagné du formulaire imprimé à partir de l'application e-DO. Pour le déclarant, l'application permet de saisir et d'envoyer directement ses déclarations d'infection par le VIH et de sida aux autorités sanitaires. La première étape de la déclaration consiste à générer un code d'anonymat qui sera conservé dans l'application pendant 12 mois. Aucune donnée nominative sur les patients n'est enregistrée. Les déclarations envoyées via l'application sont immédiatement disponibles pour les ARS et l'InVS. En cas d'information manquante ou d'incohérence dans les déclarations transmises, les échanges entre les épidémiologistes de Santé Publique France (ex InVS) et les déclarants se font via e-DO.

### Évaluation clinique et paraclinique initiale permettant de définir avec le patient un parcours de soins personnalisé

#### Parcours de soins

Après la confirmation de positivité d'un test de dépistage, le bilan initial pré-thérapeutique doit pouvoir être organisé rapidement. La personne dépistée séropositive doit être adressée à un référent spécialiste (le plus souvent hospitalier) pour la réalisation d'une évaluation initiale de la séropositivité. Cette évaluation initiale est réalisée au sein d'une équipe multidisciplinaire, en relation avec le médecin traitant.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

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

- le médecin, qui informe la personne sur la signification d'une séropositivité au VIH, ses modes de transmission, l'histoire naturelle de l'infection et les bénéfices des traitements ARV ;
- le personnel soignant non médical intervient également lors de cette consultation initiale, donnant notamment des informations sur la maladie, le suivi, les règles d'hygiène de vie, les traitements éventuellement prescrits lors de cette consultation initiale. Ces informations peuvent être complétées par la proposition d'une prise en charge en ETP, par un autre membre de l'équipe mais aussi de la possibilité de contacter des associations de patients dont les coordonnées pourront être données ;
- le psychologue, particulièrement sollicité à cette phase initiale du suivi, est parfois amené à planifier des rendez-vous pour un soutien /accompagnement psychologique renforcé ;
- l'assistant social, qui informe la PVVIH de ses droits et des moyens de les exercer, apporte éventuellement une aide spécifique pour des problèmes de ressources, de droits sociaux ou de logement...
- un intervenant associatif peut-être sollicité à cette phase initiale, en fonction des besoins et des vulnérabilités de la personne.

Cette prise en charge médico-psycho-sociale initiale réalisée dans les services hospitaliers spécialisés a pour objectif d'offrir aux personnes les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien tout en prenant en compte leurs spécificités culturelles et environnementales. Le recours à des médiateurs et traducteurs est parfois nécessaire. La HAS a élaboré au premier trimestre 2017 deux référentiels de compétences, de formation, et de bonnes pratiques portant sur « la médiation en santé pour les personnes éloignées des systèmes de prévention et de soins » et « l'interprétariat dans le domaine de la santé » qui précisent le cadre de ces recours.

Ainsi, c'est un véritable dispositif d'annonce, équivalent au dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité tel que défini dans la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 pour la prise en charge de pathologies cancéreuses, qui est réalisé dans les unités hospitalières spécialisées dans la prise en charge de ces personnes et qui devrait faire l'objet d'une valorisation tarifaire spécifique. En pratique de ville, une majoration de 30 euros est accordée depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2017 aux médecins libéraux pour la **consultation initiale d'information et d'organisation de la prise en charge d'une PVVIH, considérée comme une « consultation très complexe »**. **Le groupe d'experts recommande que cette tarification s'applique aussi aux consultations de cette nature réalisées dans les structures hospitalières.**

Lorsque la consultation s'associe à une prise en charge pluri professionnelle telle que décrite ci-dessus, nous recommandons à ce qu'elle puisse se réaliser dans le cadre du décret n°2017-247 du 27 février 2017 relatif à l'adaptation des règles de financement des établissements de santé qui crée la « prestation intermédiaire », entre les hospitalisations de jour et l'activité externe des établissements de santé [Art. 1<sup>er</sup>, point 4° de l'Art. 2, Art. 3]. La « prestation intermédiaire » est en effet destinée à financer les consultations pluridisciplinaires ou pluri-professionnelles mentionnées à l'article L. 162-22-6-1 du code de la sécurité sociale. La prise en charge d'une affection nécessitant l'intervention coordonnée de plusieurs professionnels médicaux, paramédicaux et, le cas échéant, socio-éducatifs ainsi que la réalisation d'une synthèse médicale peut donner lieu à la facturation, par les établissements de santé mentionnés aux « a à e » de l'article L. 162-22-6, d'une prestation d'hospitalisation mentionnée au 1° du même article L. 162-22-6. **Le groupe d'experts recommande donc que la pathologie VIH soit ajoutée à la liste des maladies chroniques ouvrant droit à cette « prestation intermédiaire ».**

A l'issue de ce bilan, il est proposé au patient un parcours de soins adapté à sa maladie, ses comorbidités, sa situation sociale, son état psychologique qui pourront nécessiter des prises en charge spécifiques. Cette évaluation fait partie de la synthèse de la consultation initiale permettant de mettre en évidence des facteurs de vulnérabilité. Ces facteurs sont bien identifiés notamment dans une étude de la FHDH [18] qui montrait une forte prévalence de la rupture de suivi chez les patients diagnostiqués récemment, infectés par usage de drogue et/ou migrants. De même, les comorbidités psychiatriques sont souvent mises en avant dans le risque d'être perdu de vue et sont à prendre en compte. Ces facteurs peuvent faire mettre en œuvre une prise en charge adaptée plus fréquente et pluridisciplinaire chez ces patients dont il faut anticiper les difficultés de suivi (consultation sociale, psychologique, médiation, prise en charge en ETP, prise en charge des addictions, accompagnement associatif et avis RCP si besoin). Cette synthèse est à partager avec les médecins référents du patient particulièrement le médecin traitant qui doit être fortement conseillé au patient s'il n'en a pas.

Il pourrait être proposé dans l'accompagnement vers les soins pour des personnes fragiles ou connaissant mal le système de soins de mettre en œuvre des expériences de « case management » [19]. Le Case Management est une méthode d'accompagnement spécifique permettant de gérer les questions complexes relevant de l'action sociale, de la santé et des assurances dans un cadre de référence à la prise en charge ambulatoire des personnes atteintes de pathologies chroniques et contribue à garantir un état de santé optimal [20].

L'intervention vise à favoriser pour l'utilisateur un accompagnement progressif vers le rétablissement dans son milieu de vie ordinaire, en collaboration avec ses proches et son entourage immédiat. Des associations ont actuellement cette approche d'accompagnement global et de médiation en santé qui doit être encouragée et reconnue.

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

L'interrogatoire doit permettre en particulier :

- de rechercher l'historique de la contamination et de recueillir des manifestations cliniques passées ou présentes potentiellement en lien avec l'infection par le VIH, ainsi que des signes cliniques d'évolutivité (fébricule vespéral, sueurs nocturnes, diarrhée, perte de poids) ;
- de préciser le contexte de vie familiale, relationnelle et professionnelle, l'état de santé sexuelle, le statut virologique du ou des partenaire(s) quand il est(ont) identifié(s), les conditions de ressources et de logement ;
- de rechercher dans les antécédents médicaux :
  - des infections sexuellement transmissibles ;
  - les vaccinations réalisées, notamment celles contre les hépatites A et B, le pneumocoque, la grippe, l'HPV, le méningocoque et celles pratiquées en fonction des séjours en pays tropicaux ;
  - d'évaluer la consommation d'alcool, de tabac et de substances psychoactives.

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

Il est également nécessaire d'aborder la question du dépistage du/des partenaires chaque fois que cela sera possible. Des programmes de notification aux partenaires sont réalisés dans plusieurs pays (Etats-Unis, Canada, Suède, Pays Bas, Royaume uni) et ont montré leur efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité individuelle et de la transmission [21]. La faisabilité en France est en cours d'évaluation avec une vigilance sur le respect de la confidentialité des cas index et des partenaires. Un Avis récent du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) va dans ce sens (*Avis suivi de recommandations sur la notification formalisée aux partenaires*, février 2018, <https://cns.sante.fr/rapports-et-avis/avis-notification-2018>).

L'examen clinique complet doit comporter en particulier :

- l'enregistrement du poids actuel et du poids de forme [ou poids usuel], pour apprécier le pourcentage d'amaigrissement éventuel, de la taille et de l'index de masse corporelle :  $IMC = \text{poids (en kg)} / \text{taille (en m}^2\text{)}$ , normale : 20 à 25 kg/m<sup>2</sup> ;
- le tour de taille [qui s'effectue à l'aide d'un mètre de couturière placé horizontalement à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque après une expiration normale du patient] et le tour de hanches ;
- la mesure de la tension artérielle ;
- la recherche d'adénopathies et d'une organomégalie ;
- l'examen soigneux de la cavité buccale permettant d'évaluer l'état buccodentaire et de rechercher des lésions de maladie de Kaposi, de molluscum contagiosum, une candidose oropharyngée, une leucoplasie orale chevelue le long des bords latéraux de la langue, des lésions herpétiques ou un chancre d'inoculation ;
- l'examen des organes génitaux externes et de la marge anale [condylomes, ulcérations...].

### **Bilan paraclinique initial et préthérapeutique**

Le bilan recommandé est présenté en deux tableaux, l'un concerne l'ensemble des PVVIH (Cf. tableau 1), l'autre détaille les éléments recommandés dans des situations spécifiques (Cf. tableau 2).

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

<p>Sérologie VIH : un test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2</p> <p>Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8</p> <p>Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)</p> <p>Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous- type VIH-1</p> <p>Recherche de l'allèle HLA-B*5701</p> <p>Hémogramme avec plaquettes</p> <p>Transaminases, <math>\gamma</math>GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée</p> <p>Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI</p> <p>Phosphorémie à jeun</p> <p>Glycémie à jeun</p> <p>Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides</p> <p>Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie</p> <p>Marqueurs de l'hépatite virale B* : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale C</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]</p> <p>Sérologie de la syphilis</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose</p> <p>Test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente</p>
--

\*Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

**Tableau 2. Bilan initial complémentaire en fonction des populations**

<p>Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale</p> <p>Chez les femmes avec ATCD de condylomatose et/ou de pathologie cervicale : consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus</p>
<p>Chez les HSH et personnes à partenaires multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus</li> <li>- prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et/ou pharyngé selon circonstances (absence de remboursement début 2018 du test gonocoque)</li> </ul>
<p>Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radio thoracique</li> </ul>
<p>Si CD4 &lt; 100/mm<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosage de l'antigène cryptococcique</li> <li>- sérologie CMV et si sérologie positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil</li> </ul>

## Éducation thérapeutique

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

L'investissement des équipes hospitalières dans l'optimisation de l'observance aux traitements a été rendu nécessaire en 1996 avec la mise à disposition des multithérapies antirétrovirales, l'objectif

principal étant l'obtention d'une observance > 95 % pour prévenir la sélection de mutations de résistance et l'échec thérapeutique. Grâce aux traitements, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique et l'ETP s'est aujourd'hui élargie à d'autres aspects (circulaire N°DGS/RI2/DHOS/E2/2007/238 du 15 juin 2007) de prévention du risque de transmission virale et des effets indésirables des traitements. L'ETP se définit comme « un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins ». Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événement intercurrents) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable.

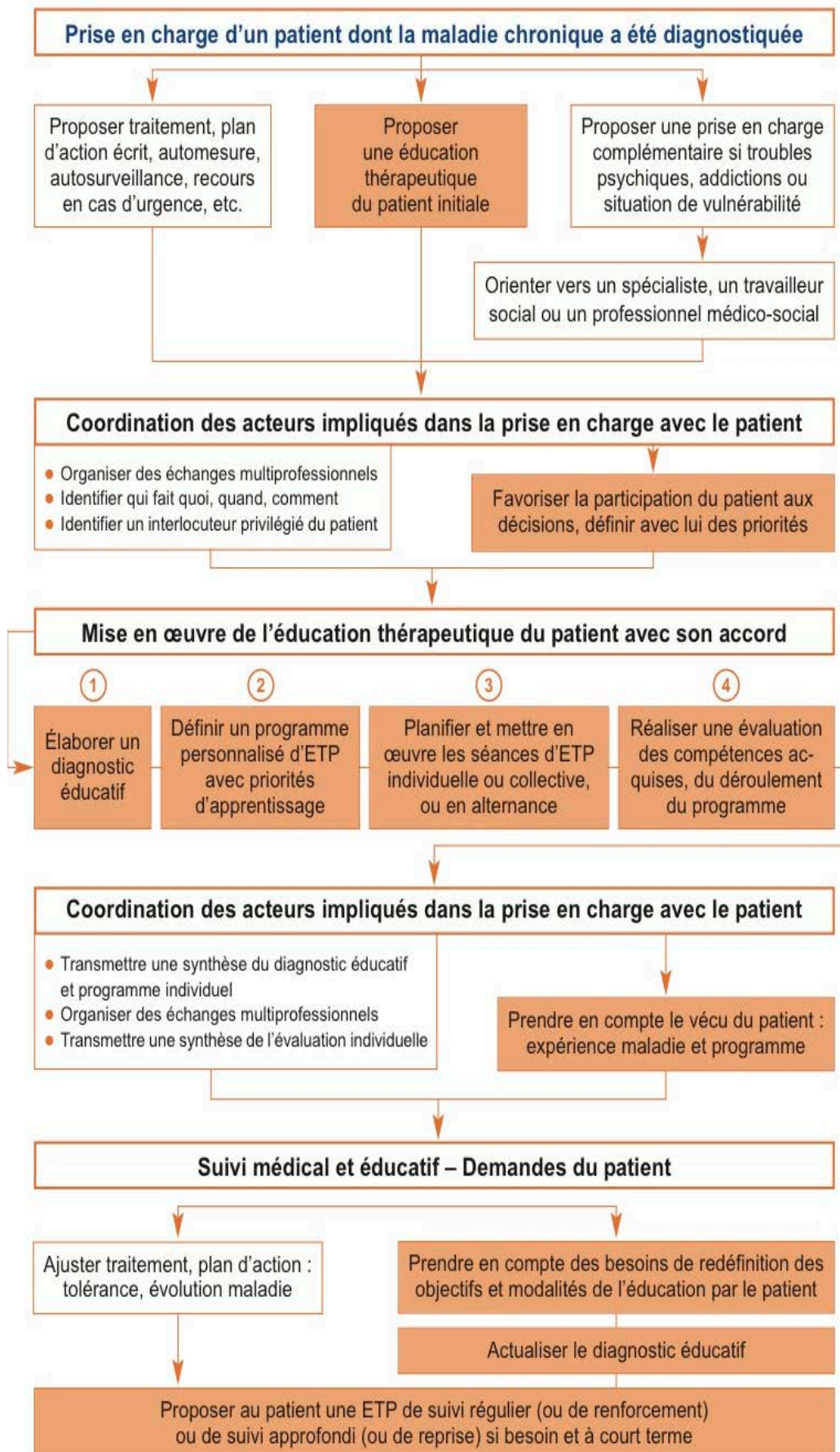
Dans le plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST 2010/2014 [15], il était précisé que l'amélioration de la qualité des soins passe par le développement des dispositifs adaptés au caractère chronique de la maladie et notamment « les réseaux, la prise en charge pluridisciplinaire, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement » (action T32).

Le site de la HAS donne toutes les informations nécessaires et les recommandations quant aux modalités de mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique (guide ETP « Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ») [22]. Le cahier des charges est très précis et inclut : une équipe pluridisciplinaire comportant au moins un médecin, des compétences justifiées pour au moins un intervenant (40 h de formation ou expérience de 2 ans), un programme structuré, des modalités de coordination entre les intervenants et le médecin traitant, le respect des règles de confidentialité et de déontologie. Il notifie également la nécessité de proposer une approche individuelle et collective (ateliers thématiques...) et une évaluation des programmes. L'implication de patients et des associations de patients est également recommandée. Les acteurs impliqués dans un programme d'éducation thérapeutique doivent être spécifiquement formés. Des programmes de formation à l'éducation thérapeutique sont assurés par des organismes de formation indépendants mais les services de FMC assurent également ces formations au sein de certains établissements hospitaliers. C'est l'agence régionale de santé territoriale à laquelle est rattaché le programme d'éducation thérapeutique qui est seule habilitée à valider le programme, l'équipe en charge de sa réalisation, et à mettre en place le financement. La pérennité du programme est soumise à une nouvelle autorisation après une évaluation quadriennale.

Les thèmes abordés au cours des séances d'ETP sont variables et personnalisés et incluent : la qualité de vie, la connaissance de la maladie, la gestion de l'ensemble des traitements pris par les PVVIH, la prévention de la transmission, les aspects psychoaffectifs et sociaux de la maladie et de la personne, l'hygiène de vie et la prévention du risque vasculaire, les situations d'addiction. Le périmètre de l'ETP doit continuer à s'élargir, intégrer des composantes de santé mentale et sexuelle, de prise en charge des addictions et de prévention et le traitement des principales morbidités. Il doit, le cas échéant, permettre une orientation et une mise en relation avec d'autres structures ambulatoires d'évaluation du risque et de promotion de la santé (structures de prévention du risque cardiovasculaire, centres de vaccination, CeGIDD en ce qui concerne la santé sexuelle, structures associatives). Il doit s'adapter aussi aux origines du patient notamment pour les patients migrants et faire intervenir des traducteurs mais aussi des médiateurs de santé.



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



L'ETP peut ainsi être proposée à différents moments de la prise en charge :

- à la découverte de l'infection pour accompagner l'initiation du traitement
- en cas de difficultés à l'adhésion thérapeutique, de modification du traitement antirétroviral ou de l'introduction d'un traitement anti hépatite C
- en cas d'échec thérapeutique
- en cas d'évènement intercurrent impactant la vie de la personne
- pour aborder les aspects de santé sexuelle : prévention diversifiée du risque de transmission, IST
- en cas de désir d'enfant

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

### Mesures hygiéno-diététiques

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

Des supports d'information en direction des patients et des médecins sont disponibles sur le site de Santé Publique France ([mangerbouger.fr](http://mangerbouger.fr), [inpes.sante.fr](http://inpes.sante.fr)).

L'incitation à la pratique d'un exercice physique régulier doit être constante. L'exercice physique régulier et soutenu doit être promu (30 minutes par jour en continu si possible ou 1 heure 3 fois par semaine). Des recommandations sont disponibles sur le site de la fédération de cardiologie française ([www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)). La reprise d'activité physique doit être précédée d'une épreuve d'effort chez les personnes de plus de 50 ans ou à risque vasculaire.

Des méta-analyses récentes [23] ont montré que la pratique d'une activité physique et sportive (APS) régulière chez les PVVIH était associée à un renforcement des capacités cardiovasculaires et cardiorespiratoires, à une amélioration de la composition corporelle et de la résistance musculaire, ainsi qu'à des bénéfices psychologiques à travers la réduction des symptômes dépressifs et l'amélioration de la qualité de vie.

Grâce au dispositif inscrit maintenant dans la loi du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé, les médecins traitants peuvent désormais prescrire des activités physiques adaptées aux patients atteints d'Affections de Longue Durée dans le cadre du décret adopté le 1er mars 2017. Ce texte inscrit le sport comme outil de santé publique et crée un début de droit au sport pour tous, dans son article 1 (qui définit ce que contient la politique de santé, y compris « le développement de la pratique régulière d'activités physiques et sportives à tous les âges »), dans son article 144 (qui autorise la prescription médicale du sport pour les personnes souffrant d'affections de longue durée). Des expériences se multiplient au sein des associations et dans des partenariats avec les services municipaux et doivent être soutenues.

### Prise en charge des addictions [alcool/toxiques/tabac]

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

En effet, les conduites addictives sont plus fréquentes chez les PVVIH qu'en population générale.

Dans l'étude transversale française VESPA, 27 % des sujets traités par ARV (n=2 340) présentaient une consommation à risque d'alcool et 9,4 % des épisodes réguliers d'alcoolisation massive (binge drinking) [24]. Ils étaient par ailleurs 20 % à prendre régulièrement des anxiolytiques, antidépresseurs ou hypnotiques [25], 3,6 % à avoir consommé au cours des 12 derniers mois des opiacés, 14,1 % des stimulants dont 4,4 % de la cocaïne et 12,5 % à avoir une consommation régulière de cannabis.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

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

Le maintien d'une consommation excessive d'alcool est associé à une moins bonne observance au traitement antirétroviral, à la progression de la maladie, à une moins bonne réponse au traitement et à plus de pratiques à risques lors de l'usage de drogues ou des pratiques sexuelles. Elle accroît par ailleurs la toxicité des antirétroviraux. Elle justifie donc d'un repérage au moindre doute à l'aide d'outils simples (questionnaire AUDIT pour l'alcool par exemple) et de l'examen clinique [26].

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

Les pratiques d'utilisation de stimulants, essentiellement des cathinones, dans un contexte sexuel chez les HSH, sont regroupées sous le terme de chemsex ou SLAM en cas d'injection intraveineuse [mot anglais qui signifie « claquer », en raison de la montée rapide et intense de l'effet psychoactif]. Si leur ampleur réelle est mal connue à ce jour, on sait qu'elles sont associées à des expositions aux risques de transmission des hépatites virales, du VIH ou d'autres IST. Le taux alarmant de réinfection par le VHC trouvé dans une population de HSH vivant avec le VIH au niveau Européen (7,3/100 personne-années) traduit probablement la double exposition à des risques sexuels et liés à l'usage de drogues lors du chemsex [27]. Elles peuvent s'accompagner dans certains cas de troubles psychiques ou de désocialisation. Elles justifient des interventions ciblées de prévention, impliquant les communautés, principalement *via* les réseaux internet habituellement associés à ces pratiques (sites de recherche de partenaires, d'achat de produits) et éventuellement en milieu festif. Le recours rapide au TPE et à la prophylaxie pré exposition (PrEP) doivent être envisagés pour les partenaires connus et non infectés par le VIH (Cf. chapitres « [Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang \(AES\) chez l'adulte et l'enfant](#) » et « [Prévention et dépistage](#) »). Les médecins impliqués dans le suivi des HSH vivant avec le VIH doivent être en capacité d'identifier ces pratiques et d'orienter la personne dans le dispositif habituel de prise en charge des conduites addictives. Chez les sujets dépendants aux opiacés, les traitements de substitution constituent un facteur majeur de stabilisation, de prévention de transmission du VIH et des hépatites virales et d'amélioration de l'observance aux antirétroviraux. Il existe néanmoins d'importantes interactions ARV-méthadone à connaître (Cf. [annexe pharmacologique](#)). Les recours thérapeutiques en cas de dépendance à la cocaïne ou au crack sont nettement plus limités, reposant plus sur une prise en charge comportementale et de l'environnement, la mise à distance, en l'attente de molécules plus actives (expérimentation actuelle du modafinil, méthylphenidate, etc.).

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

La consommation de tabac chez les PVVIH (50 à 60 %) est largement supérieure à celle observée dans la population générale (20 à 30 %). Le tabac est un facteur de risque majeur de nombreuses maladies (cardiovasculaires, ostéoporose, pneumopathies, bronchopathies chroniques et emphysème, insuffisances respiratoires chroniques, infections ORL) particulièrement prévalentes au cours de l'infection par le VIH, mais aussi de cancers (poumons, ORL, vessie) qui constituent 12 % des causes de décès des PVVIH dans l'étude Mortalité 2010 [28, 29]. Le risque de décès lié à la consommation de tabac est 2 fois plus important chez les PVVIH comparé à la population générale [30].

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

Les patchs et gommes sont utilisables en tant que substitut nicotinique. Le dosage proposé dépend du degré de dépendance à la nicotine et sera apprécié par le nombre de cigarettes consommées par jour, ou par le test de Fagerström. Le remboursement par l'assurance maladie est possible à hauteur de 150 euros/an mais le tiers payant n'est pas prévu dans le cadre de ce dispositif. Les médecins, les

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

sages-femmes mais également les médecins du travail, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs kinésithérapeutes peuvent les prescrire. Les substituts nicotiniques doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits.

Le dépistage d'un syndrome dépressif associé doit être systématique (Cf. chapitre « Comorbidités » paragraphe Psychiatrie). Il n'existe pas d'interaction entre les substituts nicotiniques et les ARV.

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

Le tartrate de varénicline est commercialisé sous le nom de Champix® en France. L'avantage de cette molécule est son absence d'interaction avec le cytochrome P450 [31, 32]. L'essai INTERACTIV ANRS 144 évaluait la varénicline contre placebo chez les PVVIH tabagiques. Cet essai, avec une période de traitement de 12 semaines (0,5 mg une fois par jour jusqu'à 1 mg deux fois par jour de Varénicline) a permis de montrer un taux d'abstinence à 1 an plus important dans le bras Varénicline (17,6 %) que dans le bras placebo (7,2 %) ( $P=0,02$ ) [33]. La tolérance était similaire à celle du placebo. Comme dans la population générale, la varénicline constitue ainsi un outil disponible pour l'aide au sevrage tabagique.

La cigarette électronique prend une place croissante dans les stratégies de sevrage et constitue aussi un outil de réduction des risques lorsque le sevrage de nicotine n'est pas souhaité ou n'est pas possible. Il est cependant nécessaire de conseiller aux sujets de prendre le temps de trouver la formule (dosage, goût, appareil) leur convenant afin de ne pas conclure prématurément à un échec.

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

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

## Prise en charge thérapeutique

Le traitement est à mettre en œuvre dès que possible, au mieux dans les 8 jours en respectant le temps de réflexion du patient et ses possibilités de prendre le traitement. Des études sont en faveur d'une meilleure adhésion au suivi en cas de mise en œuvre rapide du traitement [34]. Il faut prendre en compte aussi que le risque de transmission aux partenaires séronégatifs est diminué par le contrôle rapide de la charge virale [35]. Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH.

### Suivi thérapeutique initial

Le premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale (CV) < 50 copies ARN VIH/ml en six mois.

Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique :

- à M1, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log<sub>10</sub> copies/mL ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/mL.

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

Il ne faut pas passer à côté de l'indication de séances d'éducation thérapeutique (ou de consultations spécifiques d'observance) chez les patients en difficulté prévisionnelle d'adhésion au suivi.

Chez certaines PVVIH, ces objectifs ne sont néanmoins pas atteints et la charge virale ne devient indétectable qu'après plus de 6 mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la charge virale initiale est > 5 log copies/mL ou les lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Chez ces personnes, si la charge virale est < 200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois supplémentaires.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage des ARV et de corriger sans délai la cause identifiée :

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

### Suivi thérapeutique au long cours

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles la première année puis semestrielles peuvent être recommandées, intercalées avec le bilan annuel de synthèse hospitalière (Cf. *infra*). Ce suivi sera au mieux alterné entre médecin traitant et médecin hospitalier.

Il est proposé de développer des protocoles de coopération médico-infirmiers dans le cadre de ces consultations de suivi. L'article 51 de la loi HPST du 21 juillet 2009 permet la mise en place, à titre dérogatoire et à l'initiative des professionnels sur le terrain, de transferts d'actes ou d'activités de soins et de réorganisations des modes d'intervention auprès des patients.

Les visites systématiques de suivi au long cours assurées par le médecin hospitalier, le médecin traitant ou l'infirmier(e) spécialisé(e) ont pour objectifs de :

- s'assurer du maintien de la charge virale VIH plasmatique à un niveau indétectable ;
- s'assurer de la bonne observance et tolérance clinique et biologique du traitement ARV ;
- évoquer la vie affective et sexuelle ;
- évoquer le désir d'enfant et pouvoir aussi orienter les personnes vers des professionnels dans ce domaine et/ou vers des structures proposant spécifiquement des consultations sur ce sujet ;
- de dépister des difficultés psychosociales ;
- de dépister des facteurs de risque de comorbidités et de mettre en place une prise en charge adaptée ;

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

- de proposer en fonction des profils de contamination le dépistage des IST chez la personne et ses partenaires potentiels.

Le bilan recommandé au cours de ces visites intermédiaires inclura un dosage de l'ARN VIH plasmatique, les autres examens étant fonction de la situation de la personne :

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

Dosage de l'ARN VIH plasmatique

**Optionnel :**

- Si CD4+ < 500/mm<sup>3</sup> : NFS et numération des sous-populations lymphocytaires
- Si traitement hépatotoxique ou exposition à haut risque sexuel : transaminases,  $\gamma$ GT
- Si traitement à potentialité néphrotoxique (dont ténofovir): créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
- Si CD4 < 100/mm<sup>3</sup> :
  - dosage de l'antigène cryptococcique ;
  - si sérologie CMV positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil tous les 1 à 3 mois.
- En cas d'exposition à haut risque ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une IST :
  - dépistage des IST à chlamydia et gonocoque par PCR au niveau anal, urétral et/ou pharyngé ;
  - contrôle des sérologies hépatites virales B\* et C et syphilis.

\*Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal [double dose] contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

Un suivi au minimum trimestriel est nécessaire tant que les lymphocytes CD4 restent < 200/mm<sup>3</sup>.

La fréquence des visites pour les PVVIH dont le nombre de CD4 est compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup> est au minimum semestrielle mais peut être rapprochée en fonction des comorbidités et de la cinétique des lymphocytes CD4.

Au-dessous de 350 CD4/mm<sup>3</sup>, il est souhaitable que la surveillance reste hospitalière.

**Chez les PVVIH ayant des CD4+ > 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins un an et un ARN VIH indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de comorbidité et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut donc se limiter à la réalisation d'un ARN VIH semestriel (et au contrôle du DFG si prise de ténofovir).**

Des études de cohorte ont montré l'absence de sursurrisque évolutif lors d'un suivi biologique allégé. Ainsi, la collaboration HIV-Causal a montré qu'il existe peu d'effet de la fréquence du suivi immuno-virologique en terme de survenue d'évènement SIDA et de mortalité, chez les patients contrôlés dans les 12 mois après la mise sous traitement que le suivi soit trimestriel ou semestriel. [36, 37].

Des études médico-économiques confirment le bien-fondé de cette surveillance [38-43] et mettent en avant les économies importantes attendues d'une baisse de la fréquence des tests de numération des CD4 chez les patients sous ARV ayant une charge virale contrôlée.

En France, le projet de recherche « Parcours de soins des PVVIH » (PSVIH) réalise un lien entre la base de données de la cohorte Aquitaine et celle du SNIIRAM. Celui-ci permettra de connaître l'ensemble des consommations de soins liées à la prise en charge des PVVIH inclus dans la cohorte Aquitaine, tant ambulatoire qu'en établissement de santé. Les résultats de cette étude permettront de caractériser les coûts et la pertinence des différents parcours de soins des PVVIH pris en charge en Aquitaine de 2013 à 2014.

## **Bilan annuel**

La prise en charge de l'infection par le VIH représente un modèle multidimensionnel dans lequel un travail de synthèse annuel est indispensable, compte tenu de l'évolution vers la chronicité de l'infection par le VIH, du vieillissement de la population et de l'existence fréquente des comorbidités associées.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

Le bilan de synthèse annuel reste l'occasion d'optimiser la prise en charge de l'infection par le VIH, de réévaluer le traitement antiviral, sa tolérance et sa pertinence, mais également de rechercher les facteurs de risque et de dépister les principales complications et morbidités. Il est l'occasion également de faire le point sur les conditions psycho-sociales du patient et d'aborder la santé sexuelle. Il peut être l'occasion d'orienter la personne vers une structure associative d'accompagnement devant des problèmes médico-psycho-sociaux.

Au cours de cette visite de synthèse, les différents sujets pourront être abordés de façon systématique et en fonction de l'âge des personnes, de leur exposition au risque sexuel, de leur niveau d'immunodépression ou de leurs co-infections.

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

<p><b>De façon systématique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Analyse critique pour optimisation du traitement en cours : résultats [efficacité, effets indésirables] et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte de la mise à disposition des génériques, des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles</li><li>• Interrogatoire à la recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST</li><li>• Examen clinique complet, incluant la recherche de lipodystrophie</li><li>• Discussion sur la vie sexuelle et affective, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant.</li><li>• Bilan social et du statut professionnel en mobilisant les travailleurs sociaux le cas échéant</li><li>• Réévaluation du statut vaccinal</li><li>• Prise en charge du tabagisme le cas échéant, des autres addictions et dépistage de la prise de toxiques</li><li>• Bilan de l'hygiène de vie : diététique et activité physique</li><li>• Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés [questionnaire PHQ9 ou autoquestionnaire CES-D]</li><li>• Dépistage des cancers : Selon le calendrier spécifique aux PVVIH (Cf. tableau 7 et chapitre « <a href="#">Cancers</a> »)</li></ul> <p><b>De façon conditionnelle par rapport à l'âge :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dépistage des troubles cognitifs (à partir de 50 ans)</li><li>• Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE* (validée entre 40 et 65 ans) tous les cinq ans</li><li>• Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie [associée à un dosage de la vitamine D] chez la femme ménopausée, l'homme &gt; 60 ans ou si facteurs de risque (Cf. chapitre « <a href="#">Comorbidités</a> »)</li></ul>
---

Le bilan annuel biologique de synthèse recommandé comporte :

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

<p><b>De façon systématique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• NFS plaquettes et numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 (tous les deux ans si ARN VIH &lt; 50 copies/mL sur la période et derniers CD4 sont &gt; 500/mm<sup>3</sup>)</li><li>• Dosage de l'ARN VIH plasmatique</li><li>• Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines</li><li>• Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI</li><li>• Phosphorémie si prise de ténofovirDF</li><li>• Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon</li></ul>
---

**De façon conditionnelle, bilan métabolique à jeun :**

- Glycémie (à partir de 45 ans), à renouveler tous les 3 ans si initialement normal
- Bilan lipidique (triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol)
  - dans le bilan initial,
  - 6 mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral (si normal, à renouveler tous les 5 ans en l'absence de changement thérapeutique et d'apparition d'autre indication du dosage),
  - en cas de survenue d'une lipohypertrophie, de prise de poids, d'évènement CV, de modification du mode de vie et d'apparition d'un facteur de risque CV,
  - 3 à 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

**Tableau 6. Bilan annuel complémentaire en fonction des populations**

**Chez les sujets exposés au risque d'IST :**

- Sérologie syphilis ;
- Sérologie VHC [si négativité antérieure], PCR VHC en cas de guérison d'une hépatite C et sérologie VHB incluant le dosage des anticorps anti-HBs ;
- Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal [double dose] contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement ;
- Prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydiae, gonocoque) au niveau anal, urétral et pharyngé ;
- Consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'an us.

**Si CD4 < 100/mm<sup>3</sup> :**

- Sérologie CMV, si sérologie initiale négative ;
- Si sérologie CMV positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil tous les 1 à 3 mois ;
- Dosage de l'antigène cryptococcique.

**Si fumeur (symptomatique) :**

- Dépistage de la BPCO par spirométrie

**Si co-infection par les virus des hépatites ([Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »](#)) :**

- Evaluation de la fibrose hépatique par élastométrie ;
- Si VHB quel que soit le degré de fibrose: échographie hépatique annuelle pour le dépistage de l'hépatocarcinome ;
- Si VHC et fibrose F3/F4 (actif ou guéri) : échographie hépatique et dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 6 mois en dépistage du carcinome hépatocellulaire ;
- Si cirrhose : FOGD tous les un à trois ans en dépistage des varices oesophagiennes, en fonction du degré d'élastométrie, du taux de plaquettes et de la taille des VO à la prise en charge initiale.

Les PVVIH co-infectés par le VHC doivent bénéficier du programme de surveillance annuelle spécifique post éradication du VHC.

Si toute PVVIH doit se voir proposer une évaluation annuelle comme décrit ci-dessus, la prévention, le dépistage et la prise en charge précoce de certaines complications et comorbidités concernent tout particulièrement les patients ayant plus de 50 ans, moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, des antécédents d'immunodépression sévère (évènement classant sida ou nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) ou au stade cirrhose ou pré-cirrhose post hépatites.

Le compte de CD8 pourrait être un facteur pronostic. Il est élevé durant l'infection par le VIH et ne se normalise pas toujours malgré un traitement à long terme. Sa signification clinique a été évaluée



dans une cohorte de patients infectés par le VIH. Un faible taux de CD8 est associé à une augmentation de la mortalité liée au VIH alors qu'un compte élevé de CD8 après traitement est associé à une augmentation de la mortalité non liée au VIH [44].

Enfin, le dépistage des cancers doit être une préoccupation permanente pour les médecins prenant en charge les PVVIH.

**Tableau 7. Bilan annuel chez les PVVIH : Dépistage des cancers (Cf. chapitre « Cancers »)**

- Consultation gynécologique [dépistage du cancer du col chez la femme par cytologie cervico-utérine] tous les un à trois ans
- Consultation proctologique chez les HSH et les PVVIH, hommes et femmes aux antécédents de lésions dues au HPV (cancer anal)
- Examen de la cavité buccale (maladie de Kaposi, cancers buccaux)
- Echographie hépatique (tous les 6 mois) et dosage de l'alphafoetoprotéine chez les patients F3/F4 ou porteurs de l'Ag HBs (hépatocarcinome)
- TDM thoracique devant toute symptomatologie thoracique persistante chez un fumeur ou résistante au traitement de première ligne (cancer broncho-pulmonaire)
- Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale, notamment pour le cancer du sein [examen clinique et mammographie à partir de 50 ans, 40 ans en cas d'ATCD familial], de la prostate [50 ans, toucher rectal,] et du cancer colorectal [50 ans, test immunologique]

La prise en charge du bilan annuel de synthèse devrait pouvoir être réalisée, compte tenu du fort enjeu de santé publique autour de l'infection par le VIH et de la multiplicité des interventions, dans des consultations spécifiques de synthèse, programmées et valorisées, afin de rassembler et d'intégrer l'ensemble des données médico-psycho-sociales par le médecin référent hospitalier et le médecin généraliste.

**Le groupe d'experts recommande que cette valorisation soit celle introduite par le décret n°2017-247 du 27 février 2017 : prestation intermédiaire**, entre les hospitalisations de jour et l'activité externe des établissements de santé [Art. 1<sup>er</sup>, point 4° de l'Art. 2, Art. 3]. En effet, et conformément au point 4 de l'article 2 du décret n°2017-247 du 27 février 2017, le bilan de synthèse annuel des personnes vivant avec le VIH peut nécessiter l'intervention coordonnée de plusieurs professionnels médicaux, paramédicaux et, le cas échéant, socio-éducatifs en présence du patient et fait l'objet d'une synthèse médicale qui peut donner lieu à la facturation, par les établissements de santé mentionnés aux « a à e » de l'article L. 162-22-6, d'une prestation d'hospitalisation mentionnée au 1° du même article L. 162-22-6. **Le groupe d'experts recommande donc que la pathologie VIH soit ajoutée à la liste des maladies chroniques ouvrant droit à cette « prestation intermédiaire ».**

**Cette synthèse annuelle peut être également réalisée, le cas échéant, au cours d'une hospitalisation de jour (HDJ)** selon le cadre de la circulaire frontière, dans des cas complexes, en particulier pour des populations vulnérables, ou si la PVVIH présente une situation de fragilité physique, psychique ou psycho-sociale avec risque d'aggravation de la pathologie. Il importe alors de bien faire figurer dans le dossier du patient l'ensemble des éléments témoignant de l'existence de la situation à risque. Ce bilan s'inscrit dans le cadre de la circulaire frontière (circulaire n° 415 DHOS/DGS/2007 du 19 novembre 2007). Cette circulaire relative aux forfaits alloués aux établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale ayant des activités de médecine, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile a été revue par l'arrêté du 27 février 2017.

## Santé sexuelle au cours de l'infection par le VIH

La crainte de la contamination du partenaire au cours des rapports sexuels constitue un frein à des rapports sexuels satisfaisants et épanouissants. Le VIH, ainsi que les traitements ARV sont également potentiellement responsables de modifications corporelles et de dysfonction sexuelle qui peuvent également impacter la qualité de la vie sexuelle des personnes vivant avec le VIH.

### Épidémiologie

Parmi les 3 022 répondants de l'enquête Vespa2 [45], 71 % déclarent avoir eu une activité sexuelle au cours des 12 derniers mois. Les HSH sont les plus sexuellement actifs (79 %) et les femmes sont moins sexuellement actives (de 59 % à 65 % selon le groupe) que les hommes non-HSH (de 68 % à 75 %). Parmi les PVVIH sexuellement inactives au moment de l'étude (29 %), le dernier rapport sexuel date de 4,3 ans en médiane. Trois PVVIH sur cinq (63 %) sont en couple stable au moment de l'enquête et, parmi les HSH en couple stable, 87 % sont en couple avec un homme, 12 % avec une femme et 1,5 % avec un homme et avec une femme simultanément. Par ailleurs, une personne sur trois (33 %) déclare avoir eu au moins un partenaire occasionnel au cours des 12 derniers mois, avec une différence marquée entre les HSH (59 %) et les autres groupes socio-épidémiologiques (de 11 % à 29 %). Parmi les HSH déclarant au moins un partenaire occasionnel dans l'année, 93 % n'ont eu que des partenaires occasionnels masculins, 3 % uniquement des partenaires occasionnelles féminines et 4 % ont eu les deux.

Ainsi, dans les enquêtes Vespa, la part des personnes sexuellement actives a baissé entre 2003 et 2011, passant de 78 % à 71 % ( $p < 0,0001$ ). En 2003, les femmes UDI étaient les moins sexuellement actives (67 %), et elles le sont toujours en 2011 (59 %), de même que les femmes « autres » (59 %) et en moindre mesure les femmes immigrées d'Afrique subsaharienne (65 %). À titre de comparaison, le taux d'activité sexuelle est de 89 % chez les femmes et 93 % chez les hommes en population générale.

Dans l'enquête VESPA, parmi ceux ayant eu au moins un partenaire dans l'année, 40 % des personnes interrogées jugeaient leur vie sexuelle satisfaisante, 36 % peu ou pas satisfaisante et 22 % totalement insatisfaisante. Les raisons les plus souvent invoquées pour l'absence d'activité étaient l'absence d'envie, la peur de contaminer l'autre, la peur du rejet, le sentiment d'être moins séduisant et en mauvaise santé, les difficultés à utiliser le préservatif et une dysfonction sexuelle (18 %).

Il est important de porter à la connaissance des PVVIH les résultats scientifiques établis sur la prévention de la transmission apportée par le traitement antirétroviral (TasP) ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)). Ces résultats doivent permettre aux personnes de reprendre et/ou de dédramatiser une activité sexuelle, d'adapter leur prévention, de la savoir renforcée et de réduire l'angoisse de contaminer autrui.

### La stratégie nationale de santé sexuelle

Le texte ([http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_sante\\_sexuelle.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_sante_sexuelle.pdf)) fixe l'objectif, dans son agenda 2017-2030, d'en finir avec l'épidémie de Sida d'ici 2030 et d'éliminer les IST en tant que problèmes majeurs de santé publique. Elle développe une action volontariste d'information, d'éducation à la santé et de communication, avec une place prioritaire pour la santé des jeunes et permet de renforcer la formation et la mobilisation des professionnels de santé, notamment de premier recours. Le rôle des COREVIH pour améliorer les parcours de santé est bien sûr souligné.

### Femmes

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

Selon les rares études disponibles, la proportion de femmes se plaignant de dysfonction sexuelle est d'environ 30 % et peut aller jusqu'à 89 % dans une étude récente au Nigeria [46]. Les plaintes concernent l'absence de désir (50 %), la sécheresse vaginale (41 %), l'absence de plaisir (33 %) l'absence d'orgasme (31 %) ou l'existence de douleurs (30 %). La peur de contaminer l'autre est omniprésente. Ainsi la communication avec le partenaire sur la situation sérologique et sexuelle est un élément fondamental dans la prise à charge de ces phénomènes de dysfonction sexuelle chez la femme. Il y aura lieu pour le soignant d'identifier d'éventuelles situations de violences conjugales ou de sexualité subie. Enfin l'application d'un lubrifiant ou d'oestrogène à administration locale (sur prescription) est un moyen efficace de lutter contre la sécheresse vaginale.

## Hommes

Chez les hommes, les données disponibles font état d'une prévalence élevée de dysfonction sexuelle allant jusqu'à 75 % dans certaines études non récentes [47, 48]. Les plaintes sont représentées par les troubles de l'érection, le manque de libido, ainsi que des troubles de l'éjaculation. Les causes organiques de dysfonction sexuelle restent minoritaires. L'absence complète d'érection devra faire orienter l'homme vers un urologue ou sexologue qui pourra proposer la réalisation d'examen complémentaires (doppler, dosages hormonaux...).

Un déficit en testostérone est classiquement associé à des troubles de l'érection et/ou une baisse de la libido mais aussi à un syndrome métabolique, une ostéoporose, un syndrome dépressif et une altération de la qualité de vie des patients [49]. L'hypogonadisme est défini par un taux de testostérone sérique libre calculée < 70 pg/mL. Sa prévalence augmente avec l'âge et est retrouvé à 16 % dans une étude transversale de 2011 [50] et à 9 % dans une étude française réalisée chez des patients de moins de 50 ans et parue en 2017 [49].

Parmi les facteurs de risque, on retrouve classiquement l'âge, un index de masse corporelle élevé, l'existence d'un syndrome dépressif comme plus fréquemment associés à une dysfonction sexuelle et à un hypogonadisme. Le diabète, certains traitements antihypertenseurs et antidépresseurs peuvent également être incriminés. Le rôle des traitements ARV reste controversé mais l'étude française retrouve une association de l'hypogonadisme avec la prise d'éfavirenz.

La prise en charge de la dysfonction érectile se doit d'être globale et inclut une prise en charge sociale sur les conditions de vie, la recherche d'un syndrome dépressif, une discussion sur les risques de transmission, un bilan des comorbidités notamment le diabète et les maladies neurologiques ou cardiovasculaires. Le clinicien peut s'aider pour l'approche de la sexualité, réalisée au cours de ses consultations, des recommandations aux médecins généralistes pour la prise en charge de première intention de la dysfonction érectile.

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

L'androgénothérapie de substitution n'a pas montré de bénéfice significatif dans ces situations (sauf en cas d'hypogonadisme avéré) et se greve de nombreux effets secondaires. Les injections intra caverneuses, les prothèses péniennes relèvent d'indications spécifiques réservées aux urologues et sexologues.

## Populations spécifiques

Les rôles sociaux et assignations liés au genre peuvent impacter différemment les difficultés vécues selon que l'on soit homme ou femme

### Femmes

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

- les femmes sont le plus souvent immigrées d'origine subsahariennes et ont des conditions de vie plus précaires. Près de la moitié (48,7 %) des femmes vivent seules ou en famille monoparentale. Leur prise en charge est fréquemment plus tardive que celle des hommes (VESPA2) ;
- les effets indésirables des traitements et les complications associées sont plus marqués que chez les hommes ;
- les modifications corporelles liées aux traitements ARV, à une mauvaise alimentation et à un manque d'exercice physique peuvent avoir un impact psychologique marqué ;
- le désir d'enfant et certains troubles hormonaux, notamment au moment de la ménopause, nécessitent une attention particulière ;
- il est rapporté spécifiquement chez les femmes un mécanisme d'auto-stigmatisation, une sensation de honte et de dévalorisation personnelle liés à la stigmatisation du statut VIH avec un effet négatif sur l'adhésion au traitement antirétroviral chez les femmes, très lié à l'isolement social et à la dépression [51].

Les connaissances sur ces spécificités ne sont pas assez documentées. Il est donc important de sensibiliser les professionnels de santé et les chercheurs à leur existence et d'en informer les acteurs de la prise en charge. Un bon suivi médical permet donc de faire en sorte que la séropositivité ne soit pas un frein à la réalisation des projets de vie notamment la sexualité et la maternité.

De ce fait, le suivi des FVVIH nécessite une approche globale qui aborde notamment tout ce qui touche la sexualité, la prévention, la contraception (Cf. chapitre « [Désir d'enfant et grossesse](#) » et annexe « [Pharmacologie](#) »), le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles (IST) et celui des cancers du sein, du col de l'utérus et du canal anal (Cf. chapitre « [Cancers](#) »).

Chez les femmes, l'infection par le VIH est un FDR indépendant du syndrome métabolique, comme le sont l'âge et le surpoids. Il est donc important en cas de surpoids ou de prise de poids d'insister sur l'hygiène de vie (consultation de diététique, incitation à l'exercice physique, dépistage des comorbidités à la ménopause).

### Suivi gynécologique

Les femmes vivant avec le VIH ont besoin d'un suivi gynécologique dont la fréquence dépend des résultats de la cytologie cervico-utérine, du taux de CD4 et de la charge virale VIH. Les modalités de dépistage des lésions liées à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) et la conduite à tenir sont détaillées dans le chapitre « [Cancers](#) ».

### **Recommandations pour le dépistage du cancer du col cervical**

Il est recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :

- un **dépistage par cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité**
- Le rythme de dépistage sera établi au cas par cas comme suit :
  - ✓ **Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale**
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans ;
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ **Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.**
- Chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col doit débuter dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle
- Le dépistage du cancer du col doit être poursuivi au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH
- Les **recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes** :
  - ✓ une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPV à haut risque et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit d'emblée conduire à la réalisation d'une colposcopie ;
  - ✓ une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie.

L'accès au suivi gynécologique se heurte cependant à de nombreux obstacles (raréfaction de la profession, absence de gynécologues dans les services hospitaliers de prise en charge du VIH, dépassements d'honoraires) qui rendent inéquitables la prise en charge sur l'ensemble du territoire.

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

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

### ***Ménopause et VIH***

Une femme est considérée comme ménopausée après au moins 12 mois d'arrêt des menstruations. Cette phase est précédée d'une période appelée périménopause qui débute en moyenne vers l'âge de 47,5 ans. Une étude montre que les FVVIH sont trois fois plus susceptibles que les femmes séronégatives d'avoir une aménorrhée prolongée sans insuffisance ovarienne [52]. Néanmoins, une publication française récente exprime qu'il existe une réserve ovarienne significativement plus basse chez les FVVIH [53]. C'est pourquoi, en cas d'aménorrhée, un dosage de la FSH (et de l'estradiol) peut s'avérer utile pour confirmer ou non la ménopause, pour des conseils de contraception ou pour dépister les co-morbidités liées à la ménopause (risques CV, syndrome métabolique, ostéoporose et risque fracturaire).

En population générale, la période de périménopause apparaît comme la période la plus à risque d'événements cardio-vasculaires, en lien avec l'apparition d'un syndrome métabolique [54]. L'infection par le VIH est un facteur de risque indépendant de syndrome métabolique chez les FVVIH. Le lien entre syndrome métabolique et événement cardiovasculaire est clairement établi et les FVVIH sont également à risque de complications cardiovasculaires.

Chez la femme en péri/post ménopause, les infections à HPV oncogènes restent un sujet préoccupant. L'infection HPV-HR (à haut risque) persiste en effet à la ménopause avec un risque de CIN2 qui ne doit pas être sous-estimé [55]. La surveillance doit donc être poursuivie au-delà de la ménopause (Cf. chapitre « Cancers »).

Les FVVIH ont par ailleurs plus souvent et de façon plus marquée que dans la population générale des symptômes vasomoteurs, psychologiques, génito-urinaires et des insomnies. Les patientes devront être informées sur les risques d'interactions vis à vis de certains traitements dits de confort.

Dans ce contexte à risque d'événements cardiovasculaires et de cancer, la prescription d'un traitement hormonal substitutif (THS) reste controversée, comme en population générale.



La Haute autorité de Santé (HAS) a néanmoins maintenu le service médical rendu (SMR) important des traitements hormonaux de la ménopause lorsque les symptômes de la ménopause sont gênants au point d'altérer la qualité de vie des femmes, mais rappelle que les risques connus de ces traitements sont confirmés à savoir : le cancer du sein (qui augmente avec la durée du traitement), le cancer de l'endomètre (dont le sur-risque est liée au traitement oestrogénique, raison pour laquelle un progestatif doit toujours être associé chez les femmes non hystérectomisées), le cancer de l'ovaire, le risque thromboembolique veineux et d'accident vasculaire cérébral (surtout durant la première année). La HAS recommande un traitement aux doses les plus ajustées et le plus court possible, réévalué au moins chaque année (HAS, 16 juillet 2014). Un antécédent de cancer du sein constitue une contre-indication formelle au THS.

Le recours à un THS chez une FVVIH devra être défini en concertation avec le gynécologue et le clinicien référent VIH en tenant compte des comorbidités, du sur-risque de cancer et des interactions potentielles avec les cART. Chez les femmes traitées par IP/r et INNRT il existe en effet un risque de sous-dosage de l'hormonothérapie substitutive.

Pour mémoire, en population générale, chez les femmes ménopausées sous THS, il n'est pas recommandé de réaliser une ostéodensitométrie (L'ostéodensitométrie, Assurance Maladie, le 26 novembre 2014).

Une mammographie doit être réalisée tous les deux ans et la cytologie cervico-vaginale selon les indications des derniers frottis et du taux de lymphocytes CD4 ([Cf. chapitre « Cancers »](#)).

### **Spécificités des traitements ARV chez les femmes**

Plusieurs études font état d'effets indésirables des ARV plus fréquents chez les femmes, probablement en raison des paramètres pharmacocinétiques et d'une exposition supérieure aux ARV, mais les études spécifiques chez les femmes restent peu nombreuses [56]. Dans l'enquête récente Eve [57], les événements indésirables les plus ressentis au cours des 12 derniers mois sont : la fatigue (90 %), la tristesse/déprime (81 %) et les douleurs musculaires (76 %). Malgré les nouveaux traitements, 55 % des femmes déclarent encore avoir eu des diarrhées et 50 % des vertiges au cours des 12 derniers mois. Il est donc important de solliciter la parole à ce propos, en posant des questions sur les effets ressentis, pour éviter « l'allègement sauvage », qui est selon l'enquête Eve une solution fréquente pratiquée par les FVVIH aux EI ressentis (espacement des prises, diminution des doses, arrêt du traitement). Ces modifications du traitement ARV ont été faites par 25 % des répondantes à l'enquête, sans en parler à leur médecin.

En 2011, une étude canadienne a montré des différences significatives de prévalence et de type de lipodystrophies en fonction du sexe et de l'origine ethnique : les femmes, en particulier d'origine africaine étaient plus susceptibles de développer une lipohypertrophie centrale (47 % *versus* 28 % pour les hommes) [58].

Ces constatations doivent justifier une optimisation du traitement.

### **Population Hétérosexuelle**

Les soignants devront être en mesure d'aborder les questions du couple notamment les problématiques liées à la vie sexuelle, la contraception, le désir d'enfant, et si besoin l'assistance médicale à la procréation.

La discussion à propos de la diminution du risque de transmission sexuelle du VIH dans un couple hétérosexuel stable pourra faire l'objet de consultation de couple et de séance d'éducation thérapeutique ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)).

### **Population migrante**

Les migrants représentent 20 % des personnes infectées par le VIH. Ils sont pour près de 80 % des personnes originaires d'Afrique subsaharienne avec des diagnostics plus tardifs et représentent une grande part de l'épidémie cachée (40 % des personnes non diagnostiquées). On rappelle aussi que ces personnes migrantes se contaminent pour près de 49 % après leur arrivée en France (Enquête Parcours). En revanche, la très grande majorité des personnes dépistées est entrée dans les soins rapidement après le diagnostic et le pronostic sur la mortalité ne semble pas différent entre les migrants et non migrants [59]. Les hommes migrants initient néanmoins un traitement ARV avec un taux de CD4 +inférieur aux hommes non migrants mais les femmes à un niveau équivalent [60].

Le lien entre précarité et sida est bien montré dans cette population par l'enquête VESPA 2 : les migrants sont particulièrement exposés à la précarité économique (chômage, pauvreté, logement



insalubre) et juridique (absence ou caractère provisoire du titre de séjour). Les immigrés atteints par le VIH sont plus souvent logés dans des conditions précaires : 15 % des hommes et 23 % des femmes d'origine étrangère vivent chez des amis, dans un foyer ou sont sans domicile fixe. Les femmes migrantes vivant avec le VIH sont plus nombreuses à vivre seules avec des enfants (75 %) que les femmes françaises (22 %). De plus, l'annonce de la séropositivité entraîne pour la personne le risque d'être exclue du cercle familial, professionnel et social, accroissant l'isolement et la précarité. Les dispositifs disponibles en France, inscrits dans les textes de loi et de déontologie, permettent que toutes les personnes démunies, françaises ou étrangères aient droit à une protection maladie de base.

Les Permanences d'accès aux soins de santé (PASS) dans les hôpitaux publics sont aussi des dispositifs de santé permettant l'accès aux soins gratuits pour les personnes en situation de précarité. Ces dispositifs de soins permettent théoriquement de pallier les périodes d'exclusion de droits.

Des barrières culturelles peuvent aussi renforcer la précarité et l'isolement. La langue est la première barrière culturelle pour une personne migrante et un obstacle majeur à un accès correct à l'information mais aussi à la compréhension du système de santé. Il est possible d'avoir recours à l'interprétariat dont il faut favoriser l'accessibilité. Il faut aussi pouvoir tenir compte des autres barrières culturelles religieuses et ethniques qui peuvent constituer des obstacles aux soins et à la prévention. Les professionnels de santé doivent être formés aux déterminants de santé des populations migrantes et aux mécanismes d'obstacles ou de renoncements aux soins. Ces professionnels peuvent être aidés par des médiateurs de santé comme le suggère la fiche action M2 du Plan National de Lutte contre le SIDA, préconisant l'intervention de médiateurs formés auprès des migrants en matière d'IST/VIH/Sida relayée sur le plan législatif par l'article 21 ter de la loi de modernisation du système de santé, visant à reconnaître le rôle de la médiation sanitaire dans l'accès aux soins et aux droits des populations éloignées du système de santé. Des médiateurs de santé sont présents dans les associations et dans certains lieux de soins. Ils devraient se voir proposer une formation spécifique et une reconnaissance sur le plan professionnel.

LA HAS a élaboré au premier trimestre 2017 deux référentiels de compétences, de formation, et de bonnes pratiques portant sur « la médiation en santé pour les personnes éloignées des systèmes de prévention et de soins » et « l'interprétariat dans le domaine de la santé » qui précisent le cadre de ces recours.

### **Population homo et bisexuelle**

L'infection par le VIH est susceptible d'influer sur les modes de vie sexuelle des hommes homosexuels séropositifs du fait des organisations spécifiques des modes de rencontre et de la prévalence élevée du VIH dans cette population. Les homosexuels masculins séropositifs sont plus souvent engagés dans des rapports non protégés par des préservatifs, indépendamment du fait de bénéficier ou non d'un traitement antirétroviral [45, 61]. Depuis plusieurs années, des subcultures sexuelles spécifiques se sont développées, qu'il s'agisse de rencontres organisées entre partenaires séropositifs ou du développement de nouvelles pratiques de consommation de produits psychoactifs faisant désormais appel à des produits injectés (cocaïne, cathinones). L'initiation ou l'augmentation de la consommation de produits psychoactifs en contexte sexuel est plus particulièrement observé dans l'année suivant le diagnostic.

Depuis 1998, la recrudescence successive de plusieurs infections sexuellement transmissibles, dont les gays vivants avec le VIH sont les principales personnes touchées [comme c'est le cas pour la lymphogranulomatose vénérienne] est observée. Le niveau élevé d'infections par le VIH chez les HSH présentant une LGV (76 %), une syphilis (25 %) ou une gonococcie (17 %), reflète une faible utilisation du préservatif chez les HSH séropositifs [62]. Enfin, depuis 2005, les cas d'infection par le virus de l'hépatite C sont devenus fréquents dans cette population. L'impact de la séropositivité sur le réaménagement de la vie sexuelle est moteur de cette évolution des coinfections, auquel s'ajoute l'évolution rapide des cultures sexuelles. Leurs conséquences sont délétères pour la santé individuelle des personnes atteintes comme pour l'ensemble de la communauté.

La fréquence de ces nouveaux modes de sexualité rend légitime une discussion ouverte sur la vie sexuelle dès la découverte de la séropositivité. Cette éducation peut être assurée par un professionnel référent au sein des équipes de prise en charge ou, lorsqu'ils existent, par un Centre de Santé Sexuelle spécialisé. L'inscription dans une sexualité exposant à certains risques peut, en outre, découler d'une dysfonction érectile liée à l'âge, à des comorbidités telles que le diabète ou les pathologies vasculaires, comme de troubles sexuels consécutifs à la séropositivité. Le développement d'une sexualité limitée à des partenaires eux-mêmes séropositifs est susceptible de traduire une

altération de l'image de soi induite par l'infection par le VIH, comme d'un rejet de la part de partenaires potentiels. La possibilité d'une prise en charge sexologique tenant compte des spécificités de la population homosexuelle masculine doit être envisagée à tout moment du suivi médical.

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

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

## Personnes trans

Le terme trans (pour « transgenre ») désigne toute personne dont l'identité de genre est en inadéquation avec son sexe biologique. L'identité de genre diffère donc du sexe assigné à la naissance et cela peut s'exprimer dans l'apparence physique : par des mesures cosmétiques, par l'utilisation d'hormones, ou par des chirurgies dont celle de réassignation sexuelle. D'autres termes sont couramment utilisés : transsexuel, transidentitaire, femmes Trans (M→F, *Male to Female*) et hommes Trans (F→M, *Female to Male*), travestis. La notion de genre non conforme ou de genre non binaire évoque à la fois la diversité et l'individualité du parcours transidentitaire [63].

Les risques de contamination VIH/IST dans cette population ont été décrits dans la littérature depuis les années 1990. L'exclusion économique et/ou sociale ainsi que celle du système de santé, la stigmatisation et les violences subies, le manque d'estime de soi pouvant impacter sur la consommation de substances psychoactives/alcool, la méconnaissance des modes de transmission des IST, la multitude de partenaires sexuels ainsi que l'utilisation irrégulière de préservatifs, notamment lors de rapports anaux, sont les principaux facteurs de la prévalence élevée de ces infections surtout chez les femmes Trans (M→F) [64]. Plusieurs études indiquent de faibles taux de prévalence du VIH chez les hommes Trans (F→M) [65], néanmoins le risque de contamination reste élevé lorsqu'ils ont des rapports anaux ou vaginaux sans préservatifs avec des hommes (au sens biologique), dits hommes cisgenres [66]. Le manque de données épidémiologiques officielles sur cette population, en France, concernant les IST et le VIH, devrait être pallié par l'ajout, depuis 2012, de l'item "transsexuel", au DOMEVIH ; la précision Trans M→F ou Trans F→M, à la D.O. permettra de cibler des actions préventives. Des données préliminaires, extraites des D.O., concernant cette population sont citées dans le chapitre « [Epidémiologie](#) » de ce rapport.

Le traitement hormonal "croisé" des transgenres, qu'il soit en lien ou non avec le circuit de réassignation sexuelle, comporte des risques potentiels. En particulier, l'éthinylœstradiol ne doit plus être employé pour la féminisation des femmes Trans du fait du risque accru d'accidents thromboemboliques. Les œstrogènes par voie orale ou transdermique (à privilégier) sont associés aux anti-androgènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone surtout, accessoirement spironolactone, agonistes du GnRH). Ces derniers peuvent être arrêtés un mois après une gonadectomie [67]. Dans le cas des hommes Trans (F→M), les androgènes sont administrés par voie IM, orale ou transdermique, et sont poursuivis en post-opératoire [68].

Un grand nombre de transgenres, ne souhaitant pas ou ne pouvant pas bénéficier de la prise en charge de leur transition et/ou d'une réassignation sexuelle ont aussi recours à des hormones obtenues hors parcours médical. Les effets indésirables sont alors majorés par l'automédication de différentes formes galéniques de ces hormones, progestérone comprise, souvent surdosées, en prises irrégulières. Il faut en tenir compte dans le suivi et dans la gestion des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, des comorbidités et des facteurs de risques modifiables tels que le tabagisme et le surpoids. L'objectif médical, outre la féminisation ou la masculinisation du patient, est le maintien d'un traitement ARV efficace et adapté, la surveillance de la densité minérale osseuse, la prévention, à court terme, des accidents thromboemboliques et, à long terme, des risques cardiovasculaires. Les troubles de l'humeur seraient plutôt atténués par un traitement hormonal croisé idoine.

Chez les femmes Trans, des insuffisances surrénaliennes, des prolactinomes, des méningiomes et des cancers du sein liés à la prise d'hormones féminisantes sont décrits. Ces cancers du sein, liés à la prise de progestatifs, sont rares et difficiles à dépister par une mammographie, en cas de présence de silicone, d'où l'intérêt de réaliser une IRM mammaire [69]. Les conséquences de l'utilisation de

sildénafil par les femmes Trans ayant des rapports anaux insertifs sont aussi à surveiller, surtout en cas de comorbidités cardio-vasculaires.

Chez les PVVIH transgenres, il existe un risque d'interactions entre les traitements hormonaux féminisants (surtout si surdosés) et certains ARV, notamment les IP et autres ARV boostés, avec pour conséquence le cumul des effets métaboliques délétères : insulino-résistance, diabète sucré et hyperlipidémies mixtes.

L'existence d'anomalies du bilan glucido-lipidique et/ou hépatique doit amener à réaliser des dosages hormonaux et des ARV. La voie transcutanée, prescrite par un endocrinologue habilité, est à privilégier car elle permet l'obtention de concentrations stables. Il n'y a pas de données concernant les interactions entre les différents ARV et ces hormones féminisantes, ce qui justifierait la mise en place d'études de cohortes longitudinales spécifiques avec une approche pharmacocinétique, y compris pour la PrEP [70]. Les implants de silicone et d'autres produits de comblement, chez les femmes Trans, au niveau des joues, de la poitrine, des hanches et des fesses sont généralement effectués par un personnel non habilité, utilisant des produits en grand volume et souvent non purifiés. Outre le risque potentiel de transmission parentérale du VIH, du VHC ou du VHB, ils peuvent engendrer localement, ou à distance du point d'injection, des réactions inflammatoires granulomateuses, les "siliconomes" [71, 72]. Ces derniers entraînent parfois des nécroses ou des surinfections à type d'érysipèle, de cellulite, de fasciite, imposant un suivi dermatologique et/ou une orientation en chirurgie plastique en cas de nécessité d'exérèse des tissus compromis. Des pneumonies et des phénomènes emboliques pulmonaires, à court et moyen terme, similaires à l'embolie graisseuse, ainsi que des chocs septiques peuvent avoir une évolution létale. L'automédication par des corticoïdes souvent surdosés et sans surveillance médicale est fréquente lors des poussées inflammatoires de ces "siliconomes", leur usage répété peut entraîner une insuffisance surrénalienne, de l'ostéopénie ou ostéoporose. L'efficacité d'un traitement par tetracyclines en cures de un à quatre mois a été rapportée [73].

Les PVVIH transgenres doivent être prises en charge de manière pluridisciplinaire, au moins par un endocrinologue et un spécialiste du VIH. Pour les femmes Trans, ayant bénéficié ou non d'une vaginoplastie, un suivi urologique pour une surveillance prostatique et un suivi proctologique pour le dépistage des cancers du canal anal sont indispensables. Toutes les personnes trans ayant un vagin (F-> M ou M->F après une vaginoplastie) doivent bénéficier d'un suivi gynécologique annuel et un suivi urologique est à instaurer pour les hommes Trans réassignés. Un soutien psychologique et une évaluation psychiatrique sont à proposer en cas de besoin ou de demande.

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

Les transgenres étant confrontés à des discriminations et à des difficultés d'ordre médical, social, économique et psychologique, il est nécessaire de pouvoir proposer, en collaboration avec les associations concernées, des lieux d'accueil adaptés, afin de favoriser une prise en charge de santé de genre globale, de permettre une meilleure observance et de mieux cerner les comportements à risque face aux IST/VIH pour promouvoir des dispositifs ciblés de prévention combinée dont la PrEP. L'intérêt de la mise en place de cohortes "Trans-VIH/IST" et la sensibilisation du personnel médical et paramédical aux spécificités de cette population a été souligné [74].

## Usagers de drogues

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

## Suivi partagé

### *Ville-hôpital : Coordination du médecin généraliste*

Le médecin référent hospitalier et le médecin traitant mettent en œuvre cette prise en charge dans une filière de soins choisie par la PVVIH. Le médecin généraliste est au fait du parcours de soins des patients comme le montre l'enquête transversale multicentrique portant sur les patients ayant accepté l'enquête dans 59 services hospitaliers du 15 au 19 octobre 2012 [75]. Au total, 653 patients ont été interrogés (66 % hommes, âge moyen 48 ans) dont 57 % étaient en situation de précarité définie par le score Epices. Chez ces patients dont l'infection était contrôlée dans 80 % des cas, et qui avaient dans 59 % des cas des CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la fréquence de la surveillance hospitalière restait de 3-4 mois pour 57 %, plus rapprochée pour 10 % et plus espacée pour 33 % ; 53 % avaient un bilan annuel de synthèse ; beaucoup (74 %) avaient également consulté un autre médecin (médecin généraliste, spécialiste hospitalier, spécialiste de ville) pour un nombre moyen de 3,8 consultations en 6 mois. Le MG est le médecin référent de 90 % des patients. Ceci démontre l'importance de la coordination dans un parcours de soins pour que les patients aient les soins adaptés à leur pathologies afin d'adapter au mieux la fréquence et les acteurs de la prise en charge. Des expériences de « suivi médical conjoint » de PVVIH par un médecin hospitalier et leur médecin traitant sont rapportées. L'expérience de Franche-Comté pour une petite file active a fait appel à un dossier médical partagé, de la formation initiale et régulière avec un guide pratique de recommandations actualisées, d'aide au suivi et une indemnisation des médecins généralistes. Dans une étude multicentrique parisienne, près de la moitié des patients avait un suivi partagé ville/hôpital impliquant un suivi annuel par le médecin hospitalier et le reste du suivi avec le médecin généraliste. Ces expériences pourraient être déclinées dans d'autres COREVIH.

Le dépistage et la prise en charge de la plupart des comorbidités associées au VIH relèvent du champ de compétences de la médecine générale. Le médecin généraliste sera impliqué comme un acteur privilégié dans la préparation du bilan de synthèse annuel et, dans ce cadre, être sollicité pour mettre en œuvre le programme personnalisé de soins et de santé surtout en cas de demande du patient. Pour ce faire, il faut qu'il soit impliqué dans son rôle de coordination par la transmission du bilan annuel de synthèse hospitalier comportant le bilan médical du patient avec ses résultats et le parcours de soins et de santé préconisé, la liste des dépistages ou suivis conseillés dans l'année à venir. Le généraliste peut intervenir pour orienter vers les professionnels du champ sanitaire et social nécessaires à la prise en charge dans un réseau de ville (psychologue, gynécologue, proctologue...).

Lorsque le bilan immunovirologique est stabilisé (charge virale indétectable et taux de CD4 au-dessus de 350/mm<sup>3</sup> depuis au moins 12 mois), le médecin hospitalier peut proposer au patient que le suivi et le renouvellement du traitement ARV soient réalisés en ville entre deux synthèses annuelles. Pour favoriser cette prise en charge coordonnée, le partage des informations devrait être mis en place par l'intermédiaire d'une messagerie sécurisée pour la transmission en direct des informations à partager dans les deux sens : objectifs et type de traitement, résultats biologiques et du suivi des traitements, dépistages des comorbidités faits... Cette synthèse du bilan annuel pourrait être accompagnée d'informations importantes notamment relatives aux précautions liées au type d'ARV pris par le patient (interactions, précautions d'emploi...). De même l'accès à une information médicale adaptée aux généralistes, devrait être accessible en ligne sur la pathologie VIH, les traitements, les interactions, la recherche, notamment par le biais des COREVIH. Quelle que soit son implication dans le suivi global d'une PVVIH, le médecin généraliste doit pouvoir intervenir dans l'aide à l'observance comme il peut le faire dans beaucoup de pathologies chroniques.

Des expériences de « suivi médical conjoint » des patients infectés par le VIH par un médecin hospitalier et leur médecin traitant sont rapportées. Une expérience du COREVIH Franche-Comté [76] a été tentée mais a rencontré des difficultés. Un nouveau projet, coordonné par le COREVIH Ile-de-France Nord, est en cours d'expérimentation. Il comporte un questionnaire pour les médecins et un questionnaire pour les patients pour évaluer leur motivation à se faire suivre en ville. Derrière ce projet, l'idée est, pour les personnes stabilisées, de ne faire qu'une consultation par an à l'hôpital, de favoriser la formation des médecins de ville, et de disposer d'un logiciel spécifique pour partager les informations "VIH Clic", site d'aide à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en médecine de ville.

L'inscription de la maladie VIH dans le dispositif de développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé est essentielle pour motiver les médecins de ville dans le suivi des patients vivant avec le VIH.



Par ailleurs, le recours au pharmacien d'officine, qui délivre en ville ARV et autres thérapeutiques, doit pouvoir donner lieu à un retour d'information au médecin traitant, permettant une optimisation des associations médicamenteuses et des prises en charge. Cette fonction d'analyse et de synthèse par le pharmacien pourrait être valorisée et améliorer la sécurité des patients.

Organiser un suivi partagé entre l'hôpital et la ville nécessite de créer les conditions favorables pour les professionnels concernés. Un effort doit être fait pour inciter les médecins généralistes à la prise en charge des PVVIH qui nécessite des connaissances en permanente évolution. La tarification de cette consultation de suivi pourrait entrer, comme cela a été fait pour la consultation d'annonce de la séropositivité, dans le cadre des consultations « complexes » ou « très complexes » récemment mises en place pour les médecins libéraux.

Il est important de vérifier, lors du passage en ville, les conditions sociales et possibilités des personnes : mutuelle, etc. En effet, l'adressage éventuel par le généraliste à des spécialistes de ville peut occasionner des surcoûts, restes à charge et conséquemment des renoncements aux soins, qui n'auraient pas eu lieu avec une prise en charge entièrement hospitalière.

### **Coordination infirmière**

La programmation et la mise en œuvre du parcours de soins pourraient s'aider d'une coordination pour les patients vulnérables ou dans des parcours complexes (polypathologies) d'un(e) infirmier(e) de coordination (ou case manager). Le rôle de l'infirmier(e) de coordination est d'apporter un langage commun à la multitude de spécialistes impliqués, coordonner les mesures, fédérer et mobiliser l'équipe autour d'un objectif partagé : la réalisation du projet du bénéficiaire et l'amélioration de sa qualité de vie. Le case management contribue, dans certains pays, à la qualité de l'accompagnement des patients [77]. Des expériences sont menées en France selon le document de la HAS [78] qui pourraient inspirer de nouvelles prises en charges pour les PVVIH.

Les infirmiers de coordination, dans le cadre d'un protocole de coopération pourraient également effectuer à l'hôpital, chez les patients dont l'infection est bien contrôlée, des consultations intermédiaires [79-80]. La consultation infirmière est un mode de pratique qui se développe de façon importante dans beaucoup de secteurs d'activité. L'infirmier(e) formalise les besoins du malade, éduque et fournit des informations et des conseils dans le cadre de son champ de compétences [81]. Des études ont montré dans le suivi de PVVIH que la qualité de la prise en charge par des infirmiers spécialisés est aussi bonne que celle réalisée par des médecins spécialistes du VIH [79, 82]. Il s'assure du maintien de la charge virale VIH plasmatique à un niveau indétectable, de la qualité de vie du patient et dépiste les facteurs de risque des comorbidités et des prises de risque face aux IST.

Ces initiatives locales prennent la forme d'un protocole de coopération qui est transmis à l'ARS. Celle-ci vérifie la cohérence du projet avec le besoin de santé régional, avant de le soumettre à la validation de la HAS. Ces consultations infirmières pourraient s'alterner avec les consultations médicales. Les infirmiers qui réalisent ces consultations sont des soignants ayant plusieurs années d'expérience clinique dans la discipline, des compétences reconnues, ont généralement suivi des formations relatives à leurs activités (éducation, soins ...) dans le cadre de la formation continue (Diplôme d'université ...), des qualités personnelles leur permettant de se positionner dans cette fonction. Une expérience a été rapportée par le CHU de Tours [étude AMLET ANRS 95013] chez 10 patients volontaires. L'exercice de consultations infirmières suppose des connaissances dans les champs cliniques et réglementaires, des capacités à prendre des décisions en situation complexe. L'encadrement médical doit être structuré afin de ne pas dépasser le champ d'exercice de chacun.

### **La prise en charge associative**

L'action associative occupe une place centrale dans l'accompagnement du parcours de santé des PVVIH, notamment aux moments de plus grande vulnérabilité et de risques de rupture d'accès aux droits et aux soins. Cette place, qui a été reconnue par la loi HPST, favorise les collaborations multidisciplinaires dans les champs médicaux et sociaux en incluant pleinement le rôle que peuvent jouer les associations.

Celles-ci disposent de ressources humaines formées (bénévoles ou salariées) et de moyens permettant d'accompagner les personnes les plus en difficultés en fonction de leur spécificité et du temps dont elles ont besoin pour favoriser leur autonomie. Il s'agit notamment d'accompagnement ou d'éducation thérapeutique (observance, coordination des soins, qualité de vie, soutien social à l'accès aux droits, au logement, au travail, promotion de la santé sexuelle, ...) ainsi que de soutien à toutes les phases de la vie avec le VIH (annonce, vie avec le traitement, vie affective et sexuelle, difficultés sociales, vie professionnelle, vieillissement...).

Leurs actions sont conçues et mises en œuvre avec et pour les personnes concernées afin de répondre à leurs demandes et leurs besoins. Elles prennent la forme d'accompagnement individuel ou sont réalisées dans un cadre collectif (groupe de parole, activités conviviales, ateliers d'information...). Les objectifs de ces actions visent au renforcement des capacités des personnes à être actrices de leur parcours de santé, notamment par l'échange de savoir et de soutien entre pairs.

Le travail des associations permet de recueillir des informations relatives aux difficultés d'application du « droits des malades », aux formes de discriminations, aux enjeux du maintien ou de l'amélioration de certains services hospitaliers. En élaborant leurs actions à partir du recueil des besoins des personnes, les associations permettent de construire des solutions innovantes pour répondre à de nouveaux besoins et aux évolutions de l'épidémie. Par exemple, elles ont permis par le passé la création des ACT ou plus récemment la mise en œuvre d'actions de dépistage communautaire.

Les associations proposent ainsi une offre complémentaire et articulée avec le système de santé classique et le droit commun, auquel il en favorise l'accès. Afin d'améliorer l'accompagnement des PVVIH dans le parcours de santé, les associations doivent non seulement collaborer entre elles mais aussi avec les autres structures du système de santé et de l'action sociale par des partenariats formalisés.

Le groupe d'expert recommande que les partenariats liant établissements, professionnels de santé et médicaux-sociaux et associations soient formalisés au travers de conventions ou protocoles de coopération, ce qui permet de valoriser le travail de coordination du parcours de santé. Ce partenariat doit être connu des équipes hospitalières afin d'éviter une orientation trop tardive des personnes ayant besoin d'un accompagnement global et nécessitant la mise en œuvre de nombreuses démarches administratives pour éviter notamment la rupture des droits sociaux.

### ***Les nouvelles expériences de suivi***

La place de la e-santé, des objets connectés et du télésuivi se développe dans les maladies chroniques et devrait être développée chez les PVVIH.

Les expériences de télésuivi sont encouragées par les pouvoirs publics, en atteste le programme ETAPES du ministère de la santé qui a pour objectif de développer les activités de télémédecine pour améliorer les parcours de santé [83]. Dans l'infection à VIH, une expérience se poursuit au CHU de Tours dans l'étude ANRS AMLET dont des résultats préliminaires montrent la faisabilité et l'acceptabilité de messages hebdomadaires dans le suivi et l'observance des PVVIH permettant de cibler les interventions sur des patients le nécessitant.

La place du patient doit évoluer dans le suivi de ces nouveaux champs d'expériences.

Le dossier médical informatisé devrait pouvoir être mis à la disposition du patient, dans le respect des règles de confidentialité, afin de lui permettre de mieux gérer sa maladie. Dans le même esprit, des outils permettant de mieux suivre l'évolution de leur affection (fiches santé, graphiques de suivi) pourraient être travaillés dans le suivi de l'infection à VIH et choisis avec les soignants pour préparer la consultation et le dialogue avec le médecin.

Toutes ces nouvelles démarches ne seront possibles que si l'on en démontre l'efficacité et si elles sont portées par les pouvoirs publics notamment dans leur financement. Dans ce sens, l'OMS vient de rendre des recommandations pour l'Europe, dans le but d'intensifier les actions publiques en e-santé pour les professionnels comme pour les patients [84].



## Place des COREVIH dans la prise en charge

### *Cadre réglementaire et missions*

Le décret n° 2017-682 du 28 avril 2017 introduit un nouveau cadre réglementaire pour ces instances de coordination et renforce leurs places d'acteurs majeurs dans l'organisation régionale de la prévention et de l'offre de soins relative aux infections sexuellement transmissibles (IST) et au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Ce décret a été complété par :

- l'arrêté du 6 juillet 2017 modifiant l'arrêté du 4 octobre 2006 modifié relatif aux modalités de composition des comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine ;
- l'instruction N° DGOS/R4/DGS/SP2/2018/94 du 5 avril 2018 relative à la compétence territoriale et au fonctionnement des comités de coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH).

Ce nouveau cadre redéfinit les missions des comités et précise leurs objectifs :

- leur champ d'intervention est élargi aux IST et les place dans une démarche en santé sexuelle ;
- leur participation à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de prise en charge ainsi qu'à l'évaluation et l'harmonisation des pratiques est réaffirmée, permettant ainsi à ces instances de vérifier l'impact des actions menées et l'atteinte des objectifs sur leurs territoires.

Ce nouveau cadre juridique place les comités de coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) dans le rôle d'instances expertes auprès des Agences Régionales de Santé (ARS), encourage leur participation à l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques nationales et régionales en matière de santé sexuelle en particulier pour les personnes vivant avec le VIH ou vulnérables à ce virus. Enfin, il renforce le cadre de fonctionnement afin d'améliorer la démocratie interne.

Ces évolutions étaient rendues nécessaires par la mise en place au 1<sup>er</sup> janvier 2016 de nouvelles grandes régions administratives [85]. Elles prennent en compte l'évolution du cadre légal et réglementaire de l'organisation de la santé en France [86] depuis la création des COREVIH en 2005-2007, en particulier la régionalisation des politiques de santé. La généralisation d'une approche qui donne autant de place à la promotion de la santé et à la prévention qu'à la prise en charge médicale, et qui incite à améliorer l'accompagnement et l'autonomie des personnes dans la prise en charge de leur santé, a également suscité cette réforme [87]. Enfin l'élargissement du champ d'intervention des comités intervient alors que le ministère de la santé, suivant plusieurs avis du Haut Conseil en Santé Publique (HCSP) [88], a décidé de ne pas se doter d'un nouveau plan de lutte contre les IST et le VIH pour en intégrer la programmation dans le cadre plus large de la Stratégie Nationale de Santé Sexuelle (SNSS) [89]. La SNSS parue en avril 2017 vise à prendre en compte toutes les dimensions de la sexualité dans une promotion et une prise en charge cohérente et intégrante.

Ainsi le troisième mandat des COREVIH [90], s'inscrit dans l'évolution de la lutte contre le VIH qui dispose d'un nouvel outil de programmation avec des objectifs ambitieux. Ceux-ci rendent nécessaires une approche populationnelle renforcée et le ciblage des populations les plus vulnérables au VIH.

**Tableau 8 : Les nouvelles missions des COREVIH dans les textes**

Article D3121-35 du code de santé publique

Le comité de coordination est chargé de :

**Mission 1 : coordonner les acteurs selon une approche en santé sexuelle**

- coordonner dans son champ, et selon une approche de santé sexuelle mentionnée à l'article L. 3121-2 du présent code, les acteurs œuvrant dans les domaines du soin, de l'expertise clinique et thérapeutique, du dépistage, de la prévention et de l'éducation pour la santé, de la recherche clinique et épidémiologique, de la formation, de l'action sociale et médico-sociale, ainsi que des associations de malades ou d'usagers du système de santé ;

**Mission 2 : améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge tout au long du parcours des personnes vivant avec ou exposées au VIH**

- participer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients dans les domaines du soin, de la prévention et des dépistages, ainsi qu'à l'évaluation de cette prise en charge et à l'harmonisation des pratiques, notamment pour la prise en compte des besoins spécifiques des personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ou exposées à un risque d'infection par ce virus ;

**Mission 3 : recueil et analyse de données épidémiologiques à des fins d'évaluation**

- recueillir et analyser l'ensemble des données épidémiologiques mentionnées à l'article D. 3121-36, ainsi que toutes les données régionales utiles à l'évaluation de la politique nationale en matière de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine ;

**Mission 4 : concourir à l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques publiques**

- concourir par son expertise à l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques nationales et régionales de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine et dans le domaine de la santé sexuelle, ainsi que, sur demande du directeur général de l'agence régionale de santé, au projet régional de santé prévu à l'article L. 1434-1 du présent code

**Mission 5 : rendre compte de leurs actions**

- établir et mettre en œuvre un rapport annuel d'activité.

***Un champ d'intervention élargi aux IST dans une approche en santé sexuelle***

Le décret COREVIH n° 2017-682 du 28 avril 2017 élargit le champ d'application des missions des comités aux IST et leur demande d'adopter une démarche en santé sexuelle. Les COREVIH gardent le même acronyme mais deviennent « les comités de coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine ». Contrairement au souhait de certains comités, les hépatites virales ne font pas explicitement partie de leur champ de compétence. Toutefois la prise en charge des co-infections VIH-hépatites continuera à faire l'objet de travaux au sein des comités. De même, la prévention et le dépistage des hépatites B et C des personnes vivant ou vulnérables aux VIH demeurent dans les missions des COREVIH. Les collaborations avec les hépatologues et les associations de personnes vivant avec une ou plusieurs hépatites devront se poursuivre.

L'élargissement du champ d'intervention des COREVIH aux IST et à la démarche en santé sexuelle est cohérent avec la création des Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST (CeGIDD). Le cahier des charges des CeGIDD précise d'ailleurs que les COREVIH peuvent être chargés par les directeurs généraux des ARS de missions de coordination de ces centres. Le recouvrement du champ d'action des CeGIDD et d'intervention des COREVIH devrait inciter les ARS à leur confier cette mission systématiquement.

## **De nouvelles missions pour les COREVIH adaptées aux enjeux actuels de la lutte contre le VIH et les IST**

Le décret COREVIH de 2005 donnait trois missions aux comités : favoriser la coordination de tous les acteurs de la lutte contre le VIH ; participer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge et à l'évaluation de l'harmonisation des pratiques ; procéder à l'analyse des données médico-épidémiologiques relatives aux patients infectés par le VIH (cohorte FHDH-ANRS CO4). Ces missions avaient pour objectif principal l'amélioration de l'efficacité des actions des acteurs de la lutte contre le VIH. Seule la première mission prenait en compte la prévention et l'éducation à la santé, les deux autres étaient centrées sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.

Le décret n° 2017-682 du 28 avril 2017 prend appui sur ces missions et en propose une nouvelle formulation qui donne aux comités une place d'expert dans l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de la politique publique dans leur champ. Il s'agit pour les comités de pouvoir participer à l'élaboration et l'évaluation des politiques publiques en matière de santé sexuelle, aussi bien au plan régional que national, de participer à l'élaboration des plans régionaux de santé à la demande des ARS. Cette place d'expert des comités devrait, en outre, leur permettre de contribuer par leur expertise aux travaux des instances régionales de démocratie sanitaire : Conseil territoriaux de santé (CTS) et Conférence régionale de santé et de l'autonomie (CRSA).

Enfin la reformulation des missions des comités précise notamment les publics prioritaires auxquels s'adressent ces missions : les personnes vivant avec le VIH mais aussi les populations vulnérables et exposées aux IST et au VIH.

## **COREVIH et Stratégie nationale de santé sexuelle (SNSS)**

### **La Stratégie nationale de santé sexuelle**

La SNSS [89] propose un agenda 2017-2030 qui s'adresse à l'ensemble de la population. Elle prend en compte l'ensemble du champ de la santé sexuelle y compris la santé reproductive mais elle exclut toutefois la périnatalité. Elle propose « une action volontariste d'information, d'éducation à la santé et de communication, avec une place prioritaire pour la santé des jeunes ». Dans son préambule, la SNSS souligne aussi les « besoins spécifiques de certaines populations » et propose pour celles-ci « une approche populationnelle renforcée ... afin d'assurer le déploiement de mesures adaptées à ces publics : les populations les plus exposées aux violences, et/ou au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), aux infections sexuellement transmissibles (IST), aux hépatites virales, et/ou aux discriminations et/ou les plus éloignés de l'offre généraliste de santé sexuelle ». Dans ces populations, la SNSS souhaite « en finir avec l'épidémie du sida d'ici 2030, et faire en sorte que 95 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut VIH, que 95 % des personnes qui connaissent leur séropositivité au VIH aient accès au traitement et que 95 % des personnes sous traitement aient une charge virale supprimée d'ici 2020. Il s'agit également d'éliminer les épidémies d'infections sexuellement transmissibles en tant que problèmes majeurs de santé publique ». Elle consacre un axe aux enjeux dans ces populations : « axe 4 – répondre aux besoins spécifiques des populations les plus vulnérables ». Un autre axe de la SNSS est consacrée à l'amélioration du parcours de santé dans les domaines du VIH, des hépatites et des IST : « axe 2 – améliorer le parcours de santé en matière d'IST dont le VIH et les hépatites virales : prévention, dépistage, prise en charge ».

### **La place des COREVIH dans la mise en œuvre et la déclinaison régionale de la SNSS**

Une lecture croisée de la SNSS et des nouveaux textes qui encadrent le fonctionnement des comités permet de dessiner le rôle qu'ils pourront jouer dans la déclinaison, la mise en œuvre régionale de la stratégie et son évaluation.

Les comités peuvent contribuer à la mise en œuvre de la SNSS « dans le cadre de leurs missions d'animation, de coordination et d'expertise sur les infections sexuellement transmissibles dont le VIH dans une approche de santé sexuelle ». L'ARS reste « responsable de la programmation stratégique » et de leur pilotage mais ceux-ci « peuvent se faire en lien avec le COREVIH, sur la base d'un diagnostic territorial partagé ». Le décret COREVIH leur donne des missions en termes de participation à l'élaboration et l'évaluation des politiques de santé dans leur champ de compétence.

Les comités participeront, d'une part, à la programmation régionale de la politique de santé sexuelle au travers de la rédaction des plans régionaux de santé (PRS) ou des avis qu'ils pourront donner aux instances de démocratie sanitaire en région. D'autre part, ils contribueront à son évaluation nationale

et régionale. Pour cela, ils disposent d'outils puissants : le recueil et l'analyse des données épidémiologiques, la proximité avec les acteurs de terrains et les personnes vivant avec le VIH, vulnérables à ce virus et/ou aux IST. Il conviendra que les comités soient proactifs vis-à-vis des ARS et des instances régionales de démocratie sanitaire en région afin d'imposer dans la pratique les missions que leur confère les textes réglementaires.

### ***Les COREVIH devront-ils s'investir dans la mise en œuvre de l'ensemble de la SNSS au détriment de la lutte contre le VIH ?***

Si la SNSS donne une place à part entière aux COREVIH pour assurer une déclinaison opérationnelle de ses objectifs, elle cite également de multiples acteurs : les universités, les associations, les collectivités territoriales et les services de l'éducation nationale et de l'enseignement supérieur, les communautés professionnelles territoriales de santé, la commission de coordination ARS/Assurance Maladie. Au regard de l'ambition de la SNSS en matière de lutte contre le VIH et les IST et du ciblage des populations vulnérables sur lequel insiste le décret COREVIH, se dessine une place de premier plan et prioritaire pour les COREVIH pour la mise en œuvre de la SNSS à destination de ces populations.

L'instruction COREVIH du 5 avril 2018 précise que « ceux-ci devront contribuer notamment aux priorités des axes suivants de la stratégie :

- axe II : « Améliorer le parcours de santé en matière d'IST: prévention, dépistage, prise en charge » ;
- axe IV : consacré aux « réponses aux besoins spécifiques à apporter aux populations les plus vulnérables aux VIH et IST » ;
- axe VI : consacré à la « prise en compte des spécificités de l'outremer pour mettre en œuvre l'ensemble de la stratégie de santé sexuelle. »

Dans les autres domaines de la SNSS, les COREVIH pourront contribuer aux travaux initiés par d'autres acteurs ou à leur initiative. Au cas par cas, en fonction d'un diagnostic territorial partagé, après consultation des acteurs des COREVIH et de ceux de la santé sexuelle n'appartenant pas ou n'ayant pas encore vocation à appartenir aux COREVIH, les ARS pourront confier à un comité des missions élargies pour l'animation et la coordination de tout ou partie de la politique régionale en matière de santé sexuelle. Dans ce cas, ces missions supplémentaires ne doivent pas se faire au détriment de l'atteinte des objectifs ambitieux de la SNSS en matière de lutte contre le VIH et devraient faire l'objet de crédits supplémentaires en tant que de besoin.

### ***COREVIH et parcours de santé***

La composition et les missions des COREVIH sont en cohérence avec la notion de parcours de soins et de santé. La stratégie nationale de santé sexuelle s'est dotée d'objectifs très ambitieux en matière de lutte contre le VIH. En pratique pour atteindre l'objectif « d'en finir avec l'épidémie du sida d'ici 2030 » cela suppose :

- d'une part, de maintenir les personnes vivant avec le VIH en lien avec les soins, avec une charge virale indétectable et le plus possible en bonne santé tout au long de leur existence en prenant notamment en compte la prise en charge des comorbidités et le vieillissement des personnes infectées.
- d'autre part, de réduire considérablement les contaminations dans les populations les plus vulnérables au VIH en proposant une offre en santé sexuelle. Celle-ci doit permettre de fidéliser ces personnes afin qu'elles aient accès à des entretiens et un accompagnement dans leurs parcours de prévention, un recours au dépistage du VIH et des IST réitéré et adapté, une proposition de traitement précoce, des propositions de mise sous PrEP si nécessaire et une réponse à leurs autres besoins de santé.

Le maintien d'une prise en charge d'excellence des PVVIH, non seulement d'un point de vue médical mais aussi médico-social, intervient à un moment où la place de l'hôpital dans la prise en charge des maladies chroniques se recentre sur une offre experte. Le suivi régulier pourrait être confié à la médecine de ville qu'elle soit libérale ou dans des centres de santé, mais il existe un contexte de crise de démographie médicale. Cela est d'autant plus critique dans le domaine du VIH que la prise en charge est restée très longtemps centrée sur l'hôpital, que les réseaux de santé ont quasiment disparu et que l'offre libérale est inexistante dans certains territoires. L'offre de santé, pour des personnes fortement vulnérables au VIH, s'est développée ces dernières années avec la mise en place des CeGIDD et des propositions associatives. Elle reste néanmoins insuffisante et très inégale en fonction

des territoires. Ces deux sous objectifs impliquent de favoriser la mise en place de parcours de santé pour permettre aux personnes de mieux s'orienter dans l'offre existante, que cela soit pour les PVVIH ou les personnes vulnérables au VIH et le cas échéant de mettre en œuvre un accompagnement permettant d'augmenter leur capacité à s'y orienter. La composition et les missions des COREVIH en font de façon évidente des acteurs pivots de la déclinaison et de la mise en œuvre des parcours de santé dans le champ des IST et du VIH :

- Les COREVIH réunissent des représentants de l'ensemble des acteurs du champ de la prévention et de la prise en charge médicale et médico-sociale bien placés pour favoriser la mise en place de ces parcours.
- Ils peuvent aussi organiser une animation territoriale des acteurs, réaliser des diagnostics territoriaux partagés des besoins des personnes, vulnérables aux IST et au VIH ou vivant avec ce virus. De même, ils disposent de ressources utiles en termes de recueils et d'analyse de données, ou l'existence dans certains comités, de personnels compétents dans l'élaboration de projets en santé publique.

En outre, les comités sont fortement incités par la SNSS à prendre en charge cette mission. Elle propose de « s'appuyer sur les COREVIH pour améliorer les parcours de santé ». L'objectif principal à atteindre pour les COREVIH dans la mise en œuvre des parcours est de permettre l'instauration de parcours de santé adaptés aux besoins des PVVIH et aux populations les plus vulnérables au VIH, dans les différentes régions.

Pour les COREVIH, l'implication sur le parcours constitue une double opportunité :

- mieux structurer leurs actions en lien avec un travail concret : offrir sur l'ensemble du territoire à l'ensemble des PVVIH un parcours de santé adapté à l'ensemble des profils et besoins des patients, et donc de gagner en efficacité ;
- gagner en lisibilité pour les différentes institutions de santé publique et les acteurs du VIH.

### ***Une instance avec une programmation pluriannuelle (plan d'action) COREVIH/ARS***

À la mise en place des COREVIH, ceux-ci n'étaient pas incités à se doter de programmation pluriannuelle. En 2012-2013, un nouveau rapport d'activité de type dématérialisé a été mis en place. Celui-ci prévoit, notamment, la rédaction d'une série de fiches actions qui font référence au Plan VIH/IST 2010-2014, aux recommandations d'experts et aux plans et schémas régionaux de santé. Ce rapport d'activité a pour objectif de mieux tracer l'utilisation des fonds des comités et les motiver à établir, en lien avec les ARS, un plan pluriannuel.

La parution de la stratégie nationale de santé sexuelle, la place qu'elle donne aux comités ainsi que le renforcement du rôle des COREVIH dans l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques régionales en matière de santé sexuelle renforcent la nécessité pour les COREVIH de construire des plans d'actions pluriannuels. Le groupe d'experts recommande que les comités, qui auront contribué à l'élaboration des plans régionaux de santé (PRS), en proposent une déclinaison pour les actions et travaux qui relèvent de leurs missions et de leurs champs. Par ailleurs, la construction d'un plan de travail sur plusieurs années avec des mesures prioritaires est une étape indispensable à mener dans le cadre des contrats que les ARS souhaitent de plus en plus passer avec les structures qu'elles financent, afin de mieux cadrer l'utilisation des fonds publics.

En terme de méthode, il s'agit de s'appuyer sur les objectifs la SNSS, les PRS et les nouvelles missions des COREVIH afin de les confronter aux diagnostics territoriaux des besoins des personnes vivant avec le VIH ou vulnérables à ce virus et aux IST pour dégager des priorités et une programmation de leur mise en œuvre.

### ***Renforcement du cadre de fonctionnement pour la démocratie sanitaire***

A la création des COREVIH en 2005-2007, les textes règlementaires qui encadraient leur existence étaient volontairement imprécis sur leur fonctionnement interne et les méthodes de travail que ceux-ci devaient adopter. Ainsi les modalités de fonctionnement de la démocratie interne des COREVIH pouvaient figurer dans les règlements intérieurs dont la rédaction et l'adoption revenaient à chaque comité. Pourtant de nombreux règlements intérieurs de comités ne précisait pas quelles décisions relevaient de la responsabilité du président, du vice-président, d'un vote par les membres du bureau ou par l'ensemble des membres des COREVIH. Ce manque de règles communes entraînait parfois des tensions qui handicapaient le fonctionnement opérationnel des comités tant pour les membres



que pour les salariés qui contribuaient à leurs travaux et pouvait donc laisser de grandes marges de manœuvre aux directions hospitalières ou ARS. Le décret COREVIH n° 2017-682 du 28 avril 2017 et l'instruction COREVIH du 5 avril 2018 précisent les points principaux qui doivent être précisés dans les règlements intérieurs des comités :

- « les modalités d'élection du bureau, du président et du vice-président ;
- les missions du président et du vice-président ;
- les modalités de délibération des membres du bureau et des membres du comité ;
- les modalités de rendu des expertises du bureau ;
- les principaux sujets devant être mis en délibération au sein du bureau d'une part et par les membres du comité de l'autre. »

Ainsi les comités qui ont débuté leur mandat en 2017 devront travailler à la rédaction de nouveaux règlements intérieurs qui prendront appui sur cette trame commune, en prenant néanmoins en compte des spécificités de chaque comité. La rédaction des nouveaux règlements intérieurs devraient être l'occasion d'associer largement les membres des comités afin de favoriser un fonctionnement fluide de la démocratie interne.

## **Une interface nationale entre les COREVIH et le ministère de la santé à légitimer**

### **Fonctionnement, nomination et mission du groupe de travail technique national (GTN) COREVIH depuis 2011**

En 2011, un groupe de travail technique national COREVIH (GTN COREVIH) a été mis en place, sous la responsabilité de la DGOS. Il avait pour objectif d'assurer le lien entre le comité de suivi du plan VIH/IST 2010-2014 piloté par la DGS et les COREVIH dont le pilotage revenait à la DGOS. Jusqu'à présent, le GTN COREVIH était constitué d'un groupe de vingt-deux personnes invitées par le ministère de la Santé. Au cas par cas, des représentants de comité ou des experts pouvaient être invités pour participer à certains travaux. Un directeur général d'ARS y siégeait pour assurer le lien avec les autres directeurs généraux. Deux présidents représentants des COREVIH au comité de pilotage du plan VIH/Sida et IST assuraient le lien avec celui-ci jusqu'à la clôture des travaux.

Depuis plusieurs années, et régulièrement, des voix s'élèvent pour s'interroger sur les missions et le mode de désignation des membres du GTN. D'une part, certains représentants des COREVIH (vice-présidents, représentants du collège 3, etc..) en sont absents. D'autre part, la désignation des membres par le ministère se faisait sans concertation avec les comités, à l'exception des représentants des techniciens d'études cliniques TEC et des coordinateurs.

### **Proposer des modalités de nomination au groupe d'interface nationale pour mieux représenter les COREVIH**

L'instruction COREVIH du 5 avril 2018 remplace le GTN par un groupe d'interface nationale des COREVIH dont les membres sont nommés conjointement par la DGS et la DGOS. Le groupe d'experts recommande que les comités puissent désigner eux-mêmes leurs représentants par catégorie de collèges, de fonctions électives (président, vice-président, membres des bureaux) et de métiers (TEC, coordinateurs etc..) en conservant la possibilité d'y nommer des personnes de leur choix au titre d'organisations ayant une représentativité nationale. Enfin, pour clarifier le rôle et les missions du groupe d'interface nationale des COREVIH auprès de l'ensemble des acteurs, celui-ci devrait se doter d'une feuille de route pluriannuelle et préciser ses objectifs et ses missions.

## **Financements : mutualiser pour financer les nouvelles missions et réviser le modèle de calcul des dotations**

### **Les MiGAC**

Les financements des COREVIH font l'objet d'une modélisation décrite dans le guide méthodologique MiGAC (missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation) établi par la DGOS. Celle-ci prévoit un forfait de base pour le fonctionnement de chaque COREVIH et des moyens supplémentaires en fonction de l'étendue de leurs territoires et de la file active. Ces moyens supplémentaires sont en principe dévolus au financement de postes de TEC pour le recueil et l'analyse des données épidémiologiques. En 2012, le montant national des crédits affectés par le ministère de la santé pour les COREVIH était de 18 623 597 euros [91]. Depuis 2013, la MIG (mission



d'intérêt générale) COREVIH est incluse dans le Fonds d'Intervention Régional (FIR), qui donne plus d'autonomie aux ARS pour décider des montants des dotations qu'elles versent aux établissements sièges pour les COREVIH. En 2014, le cumul des MIG attribuées par les ARS aux COREVIH ne représentait plus que 17 446 665 euros dont 3 282 068 euros attribués aux établissements sièges pour les frais de structures [90]. Les ressources humaines représentent la part la plus importante du budget des COREVIH et se répartissent globalement ainsi : 69 % de techniciens d'études cliniques (TEC) et assistants de recherche clinique (ARC), 11 % de coordinateurs administratifs, 10 % de secrétaires, 5 % de coordinateurs médicaux, 5 % pour les autres postes (chargés de missions, épidémiologistes, personnels sociaux et éducatifs, etc.) [92].

### ***Attribuer les économies liées à la fusion de plusieurs COREVIH aux nouvelles missions des COREVIH***

La fusion de plusieurs COREVIH est liée, d'une part à l'évolution du cadre réglementaire qui donne désormais aux directeurs généraux des ARS le pouvoir d'arrêter les territoires des comités, et d'autre part à la création des grandes régions administratives. Ces regroupements pourraient générer des économies d'échelle et entraîner mécaniquement une diminution du financement global des COREVIH. Le groupe d'experts recommande que le niveau de financement global des COREVIH soit maintenu afin de permettre de mettre en œuvre les nouvelles missions des COREVIH en matière de lutte contre le VIH et les IST dans une démarche en santé sexuelle. Cela prendrait également en compte l'élargissement important du territoire de certains comités en leur permettant de maintenir une égalité territoriale dans leur rôle de coordination des acteurs pour la mise en place de parcours de santé pour les personnes vivant avec le VIH ou vulnérables à ce virus et aux IST.

### ***Prendre en compte la dynamique de l'épidémie VIH et IST dans le mode de calcul de financement des COREVIH***

La modélisation MIG prend en compte la file active des PVVIH sans tenir compte des missions de prévention auprès des personnes vulnérables à ce virus et aux IST qui rentre pourtant dans leur champ. Concrètement aujourd'hui, plus le COREVIH mettra en œuvre des objectifs de réduction de la transmission du VIH, moins ses crédits augmenteront. De même, la modélisation ne tient pas compte de la dynamique de l'épidémie VIH et de l'incidence des IST sur le territoire des COREVIH. Pour tenir compte du renforcement des missions de prévention des comités et des objectifs de la SNSS en matière de réduction de la transmission du VIH et des IST, le groupe d'experts recommande d'intégrer une variable « prévention » dans le mode de calcul des dotations pour les comités.

### ***Consacrer les fonds des COREVIH à la mise en œuvre de leurs missions***

Le budget des COREVIH est principalement consacré aux salaires des TEC qui sont chargés, entre autres, du recueil et de l'analyse des données épidémiologiques. Cette mission occupe la moitié de leur temps, l'autre moitié étant consacrée à la recherche clinique. Sans remettre en cause l'importance des missions de recueil épidémiologique et de recherche clinique ainsi que le bien-fondé de son financement, il conviendrait néanmoins de mieux financer les autres missions des COREVIH. Cela pourrait notamment passer par une réattribution d'une partie des fonds engendrés par des travaux réalisés par les TEC, hors missions du COREVIH. Il semble également légitime de faire assumer une partie des salaires des TEC qui travaillent sur des projets de recherche sans lien avec les missions des comités, par d'autres budgets. Ces sommes pourraient être utilisées, d'une part, pour étendre les recueils et analyses de données liées aux missions des COREVIH, notamment en matière de prévention et d'autre part, pour la mise en œuvre de l'animation territoriale des comités. Ces possibles évolutions ne doivent pas mettre en cause l'emploi des TEC, en matière de recueil et d'analyse des données épidémiologiques et recherche clinique, ni freiner la recherche clinique publique. Les réflexions sur ces questions devront rassembler l'ensemble des acteurs, en premier lieu les TEC et les acteurs de la recherche.

### ***Limiter des frais de structures que peuvent demander les établissements sièges des COREVIH***

En 2014, les établissements sièges des COREVIH demandaient des frais de structure qui s'élevaient en moyenne à 18,8 %, mais avec d'importantes variations d'un comité à l'autre. Ceux-ci peuvent s'élever jusqu'à 25 % du budget total du COREVIH. Toutes les autres dépenses (équipements, déplacements, etc..) sont prises en plus sur le budget du COREVIH. Or, dans sa construction initiale, la modélisation de la MIG, destinait les frais de structure au financement des frais d'hébergement et administratifs mais également au fonctionnement des comités : organisation des

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

réunions, remboursement de frais de transport, colloques, congrès, réunions thématiques d'information. Il conviendrait de distinguer dans la modélisation de la MIG COREVIH, ce qui relève des frais de fonctionnement et des frais de structure, ainsi que de limiter ces derniers.

Les questions liées au financement des Comités via la modélisation de la MIG COREVIH et la répartition des fonds au sein des COREVIH devront faire l'objet d'un travail approfondi par le ministère de la santé en lien avec les COREVIH en 2018-2019.

## Les soins dans les lieux de privation de liberté

En préambule, il faut rappeler l'ancienneté des données épidémiologiques en milieu carcéral : 2001 pour les handicaps et dépendances, 2003 pour les études générales de santé des entrants en détention, 2004 pour la prévalence des troubles psychiatriques, 2010 pour le VIH, le VHC et les traitements de substitution aux opiacés (enquête Prévacar [93]) ; il n'y a de plus aucune donnée d'incidence. De nouvelles enquêtes seraient donc nécessaires.

### En garde à vue

Pour éviter les problèmes de rupture de soins pendant la garde à vue, un médecin est requis pour attester de l'aptitude au maintien en garde à vue, pour apprécier les soins nécessaires et prescrire, le cas échéant, la poursuite d'un traitement. Cependant, les données [93] confirment les difficultés pour accéder à une consultation médicale : retard d'appel, organisation défailante de la permanence des soins, rupture de secret médical, interruption de traitements. La HAS a émis des recommandations claires sur la continuité des soins en garde à vue que le groupe d'experts soutient [94].

### En centre de rétention administrative

Les 25 centres de rétention administrative (CRA) [95] reçoivent les étrangers sans droit de séjour, sous le coup d'une interdiction de territoire ou d'une procédure d'éloignement, le temps d'organiser leur retour au pays d'origine et de leur permettre d'exercer des démarches de recours. Y sont aussi présents des étrangers entrant sur le territoire, en attente de régularisation de leur situation (ex : demandes d'asile). En 2011, 50 000 personnes y ont été placées [96], la durée moyenne de séjour était de dix jours. La prise en charge sanitaire dans les CRA [97] repose sur une convention entre le préfet et un établissement de santé de proximité qui met à disposition du centre les ressources humaines et matérielles nécessaires. Les PASS peuvent être partie prenante de cette prise en charge. Les dispositions prévues par le Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA) en faveur des étrangers malades s'y appliquent.

### En établissement pénitentiaire

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires se fait dans les unités sanitaires (US) qui sont la nouvelle appellation des UCSA et autres services médicaux (SMPR).

### Le dépistage

Un recueil d'information concernant l'offre de soins et de dépistage relative à l'infection par le VIH et aux hépatites a été effectué lors d'une enquête exhaustive auprès de la totalité des 168 unités sanitaires (US) en 2010 [93]. Quarante-deux pour cent des US déclarent proposer systématiquement le dépistage des trois virus (VIH, VHC et VHB) à l'entrée en détention. Cependant, cette proposition n'est renouvelée que pour la moitié des établissements (52 % pour le VIH et 51 % pour les hépatites), en cas de refus du test à l'arrivée. L'offre de renouvellement apparaît très hétérogène sur le territoire : dans certaines régions, 100 % des établissements proposent un nouveau dépistage et aucun dans d'autres. Dans cette enquête, un centre de dépistage anonyme et gratuit était présent dans 1/3 des établissements pénitentiaires et n'était pas associé à la capacité d'hébergement de l'établissement. Il était plus fréquent en maison d'arrêt (40 %) que dans les autres types d'établissements (18,5 %). La communication des résultats à l'unité sanitaire, après accord du patient, n'était effective que dans 66 % des cas. Il n'y a pas de données sur les propositions de renouvellement du dépistage au cours de l'incarcération mais elle est probablement faible (compte tenu des résultats sus cités), alors même que cette stratégie a fait l'objet de plusieurs recommandations institutionnelles.

La mise en place des tests rapides (TROD VIH mais aussi VHC et VHB en attente) pourrait permettre d'augmenter les opportunités de dépistage en conjuguant proposition, réalisation et rendu en un seul contact dans l'unité sanitaire. Cette possibilité permettrait également à des personnes détenues réticentes ou au capital veineux fragile d'accepter un test et d'en avoir le résultat quasi immédiat. Dans cette nécessité d'augmenter les opportunités de dépistage, une réflexion doit être menée sur la place des autotests en prison. Mieux dépister, c'est identifier les personnes infectées et leur proposer rapidement de les mettre sous traitement antirétroviral dans une optique de réduction des risques infectieux (Cf. *infra*). Il est important que les unités sanitaires permettent aux structures médico-sociales ou associatives habilitées à faire des TROD à l'extérieur de pouvoir le faire en prison. La mise en place des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) devrait

par ailleurs permettre à ces structures, en complément et en lien avec l'Unité Sanitaire, de s'investir sur le dépistage du VIH et des hépatites virales en prison.

### **Prévention et réduction des risques (RdR)**

La prison est un lieu à haut risque infectieux en raison de la présence de populations particulièrement exposées (usage de drogues, précarité, migrants). L'étude Prévacar [93] a permis de préciser que la prévalence du VIH en prison était deux à quatre fois supérieure à celle de la population générale (2.02 %), celle de l'hépatite C de cinq à huit fois (4.8 %) dans un contexte de promiscuité et de surpopulation. En ce qui concerne les actions de prévention et plus particulièrement les actions d'éducation à la santé, l'enquête coordonnée par l'Inpes en milieu pénitentiaire [98] montre que, sur 344 actions recensées, 24.4 % concernent les addictions et 17.7 % les infections virales (VIH, hépatites et IST). Il faut signaler le rôle important des structures associatives dans la promotion de la santé en milieu carcéral, particulièrement dans le domaine du VIH et des hépatites. Les unités sanitaires doivent faciliter leurs actions au sein de la prison. Une grande majorité des équipes (96 %) déclare proposer la vaccination contre l'hépatite B, le vaccin étant fourni par l'hôpital de rattachement dans 97 % des cas. Cependant, ces données ne permettent pas d'estimer le nombre de personnes réellement vaccinées.

Les outils de RdR prévus réglementairement, sont inégalement disponibles et ce, malgré les recommandations de l'OMS et les principes législatifs qui posent le principe d'une égalité d'accès de soins et de prévention entre population captive et population libre [99]. A titre d'exemples, beaucoup d'outils de RdR et notamment les programmes d'échange de seringues, qui ont démontré leur efficacité auprès des usagers de drogues injectables sont disponibles et inscrits dans la loi de santé depuis 1995 au dehors mais pas en prison, malgré les innombrables pratiques à risque. La loi de santé du 26 janvier 2016 réaffirme la mise en place de la réduction des risques et notamment la possibilité de programmes d'échange de seringues en prison, dont les modalités de délivrance doivent être fixées par décret en Conseil d'Etat. Plusieurs pays européens ont mis en place ces programmes depuis plusieurs années en prison, en s'inspirant des recommandations de l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (UNODC), de l'OMS et de l'ONUSIDA. La France, malgré l'avis de tous les experts dans le domaine, d'instances qualifiés, et les recommandations du Groupe de travail Santé/Justice sur la question tarde à franchir le pas.

Les traitements de substitution aux opiacés sont proposés mais pas toujours avec un choix suffisant [93] ou un suivi des prescriptions. Malgré les recommandations du Guide de traitement de substitutions aux opiacés en milieu carcéral publié en 2011 par la DGS et la MILDT [100], de même que l'information relative à son usage en prison diffusée aux détenus; les préservatifs et les lubrifiants sont difficiles d'accès en dehors des US ou des unités de vie familiale, voire ne sont pas du tout disponibles dans certains établissements [93]. Les autres pratiques à risques sur le plan infectieux comme le tatouage, piercing ou autres transformations corporelles, courantes en détention, ne sont pas prises en compte. Des pratiques particulières d'insertion sous la peau de corps étrangers « dominos », à très haut risque de transmission du VIH et des hépatites sont fréquentes en Guyane et aux Antilles, et commencent à apparaître dans certaines prisons de métropole.

La systématisation de l'intervention des CSAPA (Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie), des CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) et des autres structures extérieures (associations) est nécessaire pour la prise en compte des actions de réduction des risques, en particulier pour organiser la continuité des soins à l'issue de l'incarcération, de même que la mise en place d'interventions de « pairs aidants » (détenus ex-usagers ayant bénéficié de formation à la prévention et d'une supervision) qui faciliterait la conduite d'actions de prévention en favorisant le lien avec la population carcérale. La dernière version du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes sous main de justice comprend ainsi un chapitre sur « prévention et réduction des risques infectieux », rappelant les missions générales des CAARUD, qui devraient réglementairement être applicables a priori aussi bien en milieu libre qu'en prison [101].

Le groupe d'experts recommande que la prophylaxie post-exposition bénéficie d'une information systématique en direction des personnes détenues et pas seulement en direction des personnels. L'accessibilité aux traitements post-exposition d'urgence doit pouvoir être garanti pour tous et dans tous les établissements.

La prophylaxie pré-exposition (PrEP), qui devient un outil important de lutte contre la propagation de l'épidémie à l'extérieur, a vocation à être étendue à la prison.

### **Hépatites virales B et C : mise sous traitement et continuité des soins**

La durée prévue pour la détention ou le fait que la personne soit en détention préventive ne doivent pas être considérés comme des obstacles à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est demandeuse. Un bénéfice a été constaté chez les personnes condamnées à moins de 6 mois; le résultat est optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention (réinitiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et le cas échéant logement ou structure médico-sociale).

Les unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) n'interviennent que pour la prise en charge des complications justifiant une hospitalisation de plus de 48 heures.

### ***Prise en charge des patients vivant avec le VIH***

En plus des chiffres de prévalence, l'enquête PREVACAR indique que la proportion de personnes au stade sida (28.4 %) est plus importante qu'en milieu libre, mais plus de 94 % d'entre elles sont sous traitement. La prise en charge du VIH et des comorbidités fréquemment associées, telles les hépatites virales chroniques (encadré), ou la mise en place de traitements de substitution aux opiacés, sont globalement assurées en milieu carcéral, mais il subsiste de profondes inégalités entre établissements pénitentiaires. La lutte contre l'épidémie cachée reste cependant un enjeu important en prison. Quelques US ne sont notamment pas encore informatisées, ce qui limite les échanges et rend difficiles la mise en place de techniques innovantes de communication (dossier informatisé et télémédecine par exemple).

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires continue de s'améliorer. Par exemple, la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est probablement facilitée dans les gros établissements pénitentiaires par l'intervention des praticiens extérieurs et la mise en place d'une consultation avancée d'infectiologie (52 % des US) et d'hépatologie (57 % des US) dans l'établissement pénitentiaire. La participation des équipes de psychiatrie dans ces prises en charge complexes est également primordiale quand elle est possible. En cas de difficultés, il serait nécessaire d'avoir au moins une équipe de référence à contacter.

Les personnels de santé travaillant dans les US se heurtent toujours à de nombreuses difficultés, en particulier celle d'obtenir des escortes en nombre suffisant pour accéder aux plateaux techniques et diverses consultations des hôpitaux de proximité avec qui les US fonctionnent (seules 50 % des extractions pour raisons médicales sont réalisées). L'exemple du Fibroscan® chez les patients co-infectés est démonstratif de ces obstacles quotidiens, qui seraient évités par dotation de ce matériel pour les gros établissements. Enfin, le groupe d'experts recommande l'usage de la télémédecine pour faciliter la prise en charge médicale des PVVIH en milieu de privation de libertés.

Les personnels de santé exerçant en milieu pénitentiaire sont généralement représentés au sein des COREVIH. Certains ont mis en place des groupes de travail spécifiques à la prise en charge du VIH en prison, pour dresser un état des lieux et améliorer les dispositifs existants. L'intégration de représentants et de professionnels de l'administration pénitentiaire à la réflexion collective est une piste intéressante qui peut se retrouver dans la boîte à outils de la SFLS et permet le partage d'expériences. Certains COREVIH, se sont associés au Groupe expert prison de Sidaction pour construire une « Feuille de route destinée aux COREVIH pour la mise en place d'actions vers la prison ». Ils devraient aussi bénéficier de la nouvelle réflexion sur la stratégie de santé des personnes placées sous main de justice [102].

### ***Prise en charge de populations particulières***

Le 30 juin 2010, le Contrôleur général des lieux de privation de liberté a publié un avis attirant l'attention sur la « prise en charge des personnes transsexuelles incarcérées » et les difficultés vécues par cette population en prison. Il était suivi d'un rapport d'enquête publié par la même entité en février 2015. Les personnes transgenres doivent pouvoir être prises en compte en ce qui concerne leur identité sexuelle pour l'incarcération en établissements pour hommes ou femmes. Elles doivent avoir la possibilité en prison d'accéder à des traitements hormonaux. Ceci se fait au mieux avec des conseils de spécialistes. Un accompagnement psychologique adapté doit être assuré dans tous les cas.

Les personnes incarcérées séropositives n'ayant pas la nationalité française peuvent présenter une situation médico-sociale particulièrement problématique. La barrière linguistique constitue une cause non négligeable de difficultés d'accès aux soins des populations migrantes en milieu carcéral. Des moyens existent, soit par vacations de traducteurs in situ soit à distance (téléphone). De plus, des



problèmes liés à la crainte de la stigmatisation et à la rupture de la confidentialité restent des facteurs d'interruption de traitement et de suivi ou d'inobservance particulièrement prégnants en prison qu'il faut prendre en compte en les anticipant. L'ouverture des droits médicaux et sociaux ne peut se faire sans l'octroi ou le renouvellement d'un titre de séjour. Or, de nombreuses juridictions d'application des peines refusent d'octroyer des permissions de sortie pour se rendre aux rendez-vous en préfecture. Il est donc nécessaire de mettre en place l'élaboration et le renouvellement des protocoles ALD en prison sans attendre la sortie et en levant les obstacles à leur mise en place.

### ***L'aménagement et la suspension de peine pour raison médicale***

La suspension de peine pour raison médicale a été instituée dans le cadre de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades. Elle exige deux conditions non cumulatives pour qu'une personne puisse en bénéficier : « que le pronostic vital soit engagé » ou qu'elle présente « un état de santé durablement incompatible avec le maintien en détention ». Les conditions de détention doivent être appréciées en situation, c'est-à-dire à l'intérieur des bâtiments et en cellule. Elle devrait également pouvoir concerner des patients souffrant de troubles mentaux incarcérés.

L'aménagement de peine pour raison médicale (libération conditionnelle médicale), si la personne y est éligible, est également une disposition très importante pour permettre la continuité ou la mise en place de soins. Les difficultés auxquelles peuvent se heurter les magistrats sont l'absence d'hébergement ou de structure médicalisée à la sortie.

La loi n° 2014-896 du 15 août 2014 « relative à l'individualisation des peines et renforçant l'efficacité des sanctions pénales », a repris les principales recommandations du Groupe de travail Santé/Justice des deux ministères, consacrées à la thématique afin de rendre le dispositif plus accessible aux personnes malades.

### ***Préparation et continuation des soins à la sortie***

Un des enjeux majeurs en matière de soins est la préparation à la sortie et la continuité des soins. Le changement de statut entre détention et milieu libre, le défaut de coordination entre les milieux carcéraux et médicaux ainsi qu'entre les diverses administrations, sont la cause de discontinuités dans le suivi médical et social des personnes, particulièrement des personnes d'origine étrangère.

À ce moment du parcours de la personne, c'est toujours l'exigence de continuité des soins qui caractérise le suivi des traitements de ces infections virales. L'étude Prévacar montre que 50 % des US ont mis en place des procédures effectives de sortie pour assurer la continuité des soins. Il est nécessaire que l'unité sanitaire se dote d'un répertoire comportant les coordonnées des équipes médicales compétentes dans le VIH sur le territoire local ou régional.

Il reste à améliorer la coordination entre les différents services et acteurs intervenant en détention (US, Services pénitentiaires d'insertion et de probation, les associations) pour préparer la sortie dès l'entrée en détention. Il est également important de faciliter l'accès dans les établissements pénitentiaires à des structures extérieures de soutien médico-social (CAF, CPAM, services de domiciliation...) pour réaliser le diagnostic de chaque situation, anticiper la sortie et réinitialiser l'ensemble des droits sociaux. Certaines dispositions de la loi pénitentiaire rendent possible la domiciliation des personnes incarcérées à leur établissement pénitentiaire. Certains établissements ont établi des conventions qui permettent à des agents de la CPAM d'intervenir directement auprès des assurés sociaux. La préparation à la sortie débutée en détention peut être poursuivie à la CPAM une fois la personne libérée par exemple, dans le cadre de consultations postpénales organisées dans certaines régions.

De très rares services sociaux hospitaliers ou permanences d'accès aux soins de santé (PASS) interviennent en détention, pour procéder à la réactivation des droits sociaux et continuer de traiter le dossier, une fois la personne libérée, prioritairement au sein de l'hôpital de rattachement. Un recensement de ces initiatives reste à faire afin de les évaluer et de réfléchir à l'intérêt d'une généralisation du processus à l'ensemble des prisons françaises. Il faut néanmoins être particulièrement vigilant, les détenus devant à leur sortie avoir directement accès au droit commun. L'existence de dispositifs spécifiques tels les PASS ne doit pas justifier une carence d'ouverture de droits et d'accès aux soins prévus par la loi.

Des difficultés particulières sont à souligner :

- l'élaboration et le renouvellement des protocoles d'ALD ne sont pas initiés du fait de la couverture sociale « complète » pendant l'incarcération ;



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

- l'accès aux soins de ville en cas de permission de sortie ou d'aménagement de peine (dont on peut prévoir une augmentation avec la loi pénitentiaire) pose également un problème : dispense d'avance de frais, ticket modérateur.

## *Points forts*

- L'annonce d'une séropositivité pour le VIH est à organiser dans le cadre d'un dispositif d'annonce.
- L'éducation thérapeutique permet d'aborder les différentes dimensions médico-psycho-sociales et de santé sexuelle et doit être proposée très largement aux PVVIH.
- Le suivi d'une PVVIH ne se résume pas au simple contrôle de la charge virale VIH (CV).
- Les mesures hygiéno-diététiques et la lutte contre les addictions, particulièrement le tabagisme, représentent toujours des priorités dans la prise en charge des PVVIH.
- L'activité physique doit être promue dans le suivi du patient VIH.
- Le suivi au long cours de l'infection par le VIH implique une coordination entre le spécialiste de l'infection par le VIH, le médecin traitant, et les différents intervenants médicaux et paramédicaux.
- Le suivi biologique d'une personne dont la CV est contrôlée depuis au moins deux ans, et dont les CD4+ sont  $> 500/\text{mm}^3$  depuis au moins un an, peut être restreint à la mesure d'une CV semestriel et à un bilan annuel de synthèse, en l'absence de prescription à potentialité néphrotoxique, de comorbidités ou de changement de traitement dans l'année.
- Des expériences de suivi partagé et d'utilisation de nouveaux outils doivent être mises en œuvre et évaluées.
- Des expériences de télémédecine devraient se renforcer dans les milieux privés de liberté.

## **Le groupe d'experts recommande**

### Dans le suivi

- de permettre à toute PVVIH l'accès à un programme d'éducation thérapeutique [ETP] ;
- d'élargir le périmètre de l'ETP à des composantes de santé mentale et sexuelle, de prise en charge des addictions et de prévention des principales comorbidités ;
- de rechercher systématiquement tout au long du suivi les addictions et de proposer leur prise en charge ;
- de réaliser le suivi en coordination avec le médecin traitant, en maintenant une synthèse annuelle hospitalière incluant, en fonction des situations :
  - la gestion de l'infection par le VIH et du traitement
  - une information sur les moyens de prévention de la transmission du VIH et des autres IST
  - le dépistage des hépatites virales, de la syphilis et des autres IST
  - un bilan gynécologique
  - une prise en charge proctologique en cas d'antécédent de lésion HPV et chez tous les HSH
  - un dépistage des cancers et autres comorbidités

### Sur l'organisation des soins

- promouvoir la valorisation des bilans hospitaliers pluri-professionnels des PVVIH par l'accès de l'infection VIH aux pathologies ouvrant droit au forfait « prestation intermédiaire » ;
- étendre la valorisation des consultations initiales libérales de PVVIH (consultations « complexes ») aux consultations initiales hospitalières et de suivi, en ville comme à l'hôpital ;
- développer les alternatives de suivi en particulier les protocoles de coopération infirmière ;
- développer les partenariats avec les associations dans les parcours complexes des patients.

### Sur les COREVIH

- de maintenir, grâce au groupe d'interface national, une structure de lien fort entre le ministère de Santé et les COREVIH ;
- de s'appuyer sur les nouvelles missions des COREVIH et la Stratégie nationale de santé pour participer à l'élaboration des politiques régionales de santé sexuelle et encourager la création de centres de santé sexuelle ;
- de négocier entre les COREVIH et les ARS des plans d'action pluriannuels soutenant ces nouvelles missions ;
- d'engager une réflexion sur le financement des COREVIH pour

*faciliter l'utilisation des fonds dont ils disposent dans le cadre de leurs nouvelles missions.*

*Sur les soins dans les lieux de privation de liberté*

- *de systématiser et de renouveler la proposition de dépistage au cours de l'incarcération, y compris en collaboration avec les CeGIDD ;*
- *de faciliter la réalisation de TRODs, y compris par des intervenants associatifs habilités ;*
- *d'expérimenter et évaluer les autotests dans le dépistage au sein des établissements pénitentiaires ;*
- *de respecter le principe d'équivalence avec le milieu ouvert pour les mesures de prévention et de réduction des risques, notamment en instaurant des programmes d'échange de seringues en détention ;*
- *de respecter, chez les PVVIH, l'application de la loi sur l'aménagement et la suspension de peine pour raisons médicales.*

## Références

1. ONUSIDA 90-90-90. Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. 08 octobre 2014.
2. GOURLAY A, NOORI T, PHARRIS A, et al. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. *Clin Inf Dis* 2017 ; 64 : 1644-56.
3. DE MONTEYNARD LA, MATHERON S, GILQUINJJ, et al. Influence of geographic origin, sex, and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy in France. *AIDS* 2016 ; 30 : 2235-46.
4. SUPERVIE V, MARTY L, LACOMBE JM, ET AL. Looking beyond the cascade of HIV care to end the AIDS Epidemic: Estimation of the time interval from HIV infection to viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 ; 73 : 348-55.
5. WANDERER G, JOHNSON LF, EGGER M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS* 2016 ; 11 : 492-500.
6. MAY M, GOMPELS M, DELPECH V et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2014 ; 28 : 1193-202.
7. GUELER A, MOSER A, CALMY A et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017 ; 31 : 427-36.
8. BONNET F, LE MAREC F, LELEUX O, et al. Characteristics evolution of people living with HIV and their comorbidities in the ANRS CO3 Aquitaine cohort, 2004-2014. 17eme JNI, 7-9 Juin 2016, Poster VIH25.
9. LEGARTH RA AHLSTRÖM MG, KRONBORG G, ET AL. Long-Term Mortality in HIV-Infected Individuals 50 Years or Older: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *JAIDS* 2016 ; 71 : 213-8.
10. LERT F, ANENQUIN M, TRON L et al. Situation socioéconomique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. *BEH* 2013 ; 26-27. 293-9.
11. FEUILLET P, LERT F, TRON L et al. Prevalence of and factors associated with depression among people living with HIV in France. *HIV Med* 2016 ; 18 : 383-94.
12. SAMJI H, ZHANG W, EYAWO O et al. Rates and predictors of injury in a population-based cohort of people living with HIV. *AIDS* 2017; 31 : 295-304.
13. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS : METHODE D'ELABORATION DU GUIDE ET DES OUTILS PARCOURS DE SOINS POUR UNE MALADIE CHRONIQUE. HAUTE AUTORITE DE SANTE ; JUIN 2012.
14. Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de lutte contre le Sida. Consensus formalisé : Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville. Paris : SPILF, SFLS ; 2009.  
[http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/consensus/VIH\\_ville-court-2009.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/VIH_ville-court-2009.pdf)
15. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014. [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_lutte\\_contre\\_le\\_vih-sida\\_et\\_ist\\_2010-2014\\_dom.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_vih-sida_et_ist_2010-2014_dom.pdf)
16. Guide parcours de soins. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique). Haute Autorité de Santé ; Mars 2014.
17. Nouveau dispositif de déclaration obligatoire du VIH/sida.  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/e-DO-Declaration-obligatoire-en-ligne-de-l-infection-par-le-VIH-et-du-sida>
18. LANOY E, MARY-KRAUSE M, TATTEVIN P et al. Predictors identified for losses to follow-up among HIV-seropositive patients. *J Clin Epidemiol* 2006 ; 59 : 829-35.
19. GARDNER LI, METSCH LR, ANDERSON-MAHONEYC P et al : Efficacy of a brief case management intervention to link recently diagnosed HIV-infected persons to care. *AIDS* 2005 ; 19 : 423-43.
20. HAS. Note méthodologique et de synthèse documentaire «Coordination des parcours. Comment organiser l'appui aux professionnels de soins primaires ?». [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/note\\_appui\\_coordo\\_25\\_09\\_14.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/note_appui_coordo_25_09_14.pdf)
21. Guidelines on HIV Self-Testing and Partner Notification: Supplement to Consolidated Guidelines

- on HIV Testing Services. Geneva : World Health Organization ; 2016 December.
22. Recommandations. Education thérapeutique du patient. Définitions, finalités et organisation. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp). Haute autorité de santé ; Juin 2007.
  23. O'BRIEN KK, TYNAN AM, NIXON SA, GLAZIER RH. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC infectious diseases* 2016 ; 16 : 182.
  24. MICHEL L, CARRIERI MP, FUGON L et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals [ANRS-EN12-VESPA Study] : relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care* 2010 ; 22 : 1136-45.
  25. PREAU M, PROTOPODESCU C, SPIRE B et al. Health related quality of life among both current and former injection drug users who are HIV-infected. *Drug Alcohol Depend* 2007 ; 86 : 175-82.
  26. MDEGE ND, FAYTER D, WATSON JM, STIRK L, SOWDEN A, GODFREY C. Interventions for reducing alcohol consumption among general hospital inpatient heavy alcohol users : A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2013 ; 131 : 1-22.
  27. INGILIZ P, MARTIN TC, RODGER A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 282-7.
  28. ROUSSILLON C, HENARD S, HARDEL L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010 [étude ANRS EN20 Mortalité 2010]. *BEH* 2012 ; 46-47 : 541-5.
  29. SHIRLEY DK, KANER RJ, GLESBY MJ. Effects of Smoking on Non-AIDS-Related Morbidity in HIV-Infected Patients. *Clin Inf Dis* 2013 ; 57 : 275-82.
  30. HELLEBERG M, AFZAL S, KRONBORG G et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56 : 727-34.
  31. CUI Q, ROBINSON, ELSTON D et al. Safety and tolerability of varenicline tartrate for smoking cessation in HIV-infected subjects : a pilot open-label study. *AIDS Patient Care STDS* 2012 ; 26 : 12-9.
  32. FERKETICH AK, DIAZ P, BROWNING KK et al. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013 ; 15 : 247-54.
  33. MERCIÉ P, ARSANDAUX J, KATLAMA C, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV*. 2018 ; 5 : e126-e135.
  34. PILCHER CD, OSPINA-NORVELL C, DASGUPTA A et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017 ; 74 : 44-51.
  35. RUTHERFORD GW, ANGLEMYER A. Early initiation of antiretroviral therapy prevents HIV transmission to seronegative sexual partners. *Evid Based Med*. 2016 Nov 16. pii: ebmed-2016-110576. doi: 10.1136/ebmed-2016-110576.
  36. CANIGLIA EC, SABIN C, ROBINS JM et al. When to Monitor CD4 Cell Count and HIV RNA to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in Virologically Suppressed HIV-Positive Persons on Antiretroviral Therapy in High-Income Countries: A Prospective Observational Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 ; 72 : 214-21.
  37. CANIGLIA EC, CAIN LE, SABIN C, et al. Comparing dynamic monitoring strategies based on evolving CD4 cell counts: a prospective study in high-income countries. The HIV-CAUSAL Collaboration and the Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *Lancet HIV*. 2017 Apr 11. pii: S2352-3018(17)30043-7.
  38. GAZZARD B, MOECKLINGHOFF C, HILL A. New strategies for lowering the costs of antiretroviral treatment and care for people with HIV/AIDS in the United Kingdom. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012 ; 4 : 193-200.
  39. CHOW EPF, READ TRH, CHEN, et al. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV medicine* 2015 ; 16 : 196-200.
  40. HYLE EP, SAX PE, WALENSKY RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA internal medicine* 2013 ; 173 : 1746-8.
  41. BARNETT PG, SCHMITT SK, YU ET AL. How will new guidelines affect CD4 testing in veterans with HIV? *Clin Infect Dis* 2016 ; 63 : 96-100.



42. FORD N, MEINTJES G, POZNIAK A et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012 ; 4 : 193-200.
43. BELAUNZARÁN-ZAMUDIO PF, CARO-VEGA YN, SHEPHERD BE, et al. Monitoring of HIV treatment in seven countries in the WHO Region of the Americas. *Bull World Health Organ* 2015 ; 93 : 529–39.
44. HELLEBERG M, KRONBORG G, ULLUM H, RYDER LP et al. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV infected individuals. *J Infect Dis* 2015 ; 11 : 1726-34.
45. LORENTE N, DEMOULIN B, MARCELLIN F, DRAY-SPIRA R, SPIRE B. Comportements sexuels des personnes vivant avec le VIH en France en 2011 premiers résultats de l'enquête ANRS-VESPA2. *BEH* 2013 ; 26-27 : 307-13.
46. AGABA PA, MELONI ST, SULE HM, et al. Sexual dysfunction and its determinants among women infected with HIV. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 ; 137 : 301-8
47. MORENO-PÉREZ O, ESCOÍN C, SERNA-CANDEL C et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men: the role of protease inhibitors. *AIDS* 2010 ; 24 : 255-64.
48. GUARALDI G, LUZI K, MURRI R ET AL. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther* 2007 ; 12 : 1059-65.
49. CHERET A, LACHATRE M, PASQUET A et al. HIV and hypogonadism: a new challenge for young-aged and middle-aged men on effective antiretroviral therapy. *AIDS* 2017 ; 31 : 451–3.
50. ROCHIRA V, ZIRILLI L, ORLANDO G et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS ONE* 2011 ; 6 : e28512.15.
51. TURAN B, SMITH W, COHEN MH, WILSON TE et al. Mechanisms for the negative effects of internalized HIV-related stigma on antiretroviral therapy adherence in women. The mediating roles of social isolation and depression? *J Acquir Immune Defic Synd* 2016 ; 72 : 198-205.
52. ANDANY N, LOGAN KENNEDY V, ADEN M, LOUTFY M. Perspectives on menopause and women with HIV. *Int J Women Health* 2016 ; 8 : 1–22
53. SANTULLI P, DE VILLARDI D, GAYET V et al. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women. *AIDS.* 2016 ; 30 : 1083-8.
54. GURKA MJ, VISHNU A, SANTEN RJ et al. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016 ; 5 : e003609
55. GYLLENSTEN U, GUSTAVSSON I, LINDELL M, WILANDER E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecologic Oncology* 2012 ; 125 : 343-5.
56. SQUIRES K, KYTIO C, HODDER S, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (Waves): a randomized, controlled, double blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016. e410-420.
57. QUATREMERE G, GUIGUET M, GIRARDI P et al. How are women living with HIV in France coping with their perceived side effects of antiretroviral therapy? Results from the EVE study. *PLOS ONE* 2017 DOI:10.1371.
58. ANDANY N, RABOUD JM, WALMSLEY S et al. Ethnicity and gender differences in lipodystrophy of HIV-positive individuals taking antiretroviral therapy in Ontario, Canada. *HIV Clin Trials* 2011 ; 12 : 89-103.
59. Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord Mortality in migrants living with HIV in western Europe (1997-2013): a collaborative cohort study. *Lancet HIV* 2015 ; 2 : e540-9.
60. Migrants Working Group on behalf of COHERE in EuroCoord. Timing of cART initiation in Male and Female Migrants Living with HIV in Western Europe: an observational cohort study (1997-2013). *AIDS.* 2017 Jan 21. doi: 10.1097.
61. RONTI T, VAN DEN BERGHES W, NOESTLINGER C. Résultats de l'enquête européenne 2010 sur la sexualité entre homme (EMIS) : données belges, Septembre 2014.
62. Enquête net gay baromètre 2013. <http://www.netgaybarometre.fr>
63. COLEMAN E, BOCKTING W, BOTZER M et al. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *Int J Transgenderism* 2012 ; 13 : 165-232.
64. BARAL SD, POTEAT T, STRÖMDAHL S, et al. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 214-22.
65. MCFARLAND W, WILSON EC, RAYMOND HF. HIV prevalence, sexual partners, sexual behavior and HIV acquisition risk among trans men, San Francisco, 2014. *AIDS Behav* 2017 ; doi: 10.1007
66. REISNER SL, RADIX A, DEUTSCH MB. Integrated and gender-affirming transgender clinical care

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

- and research. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016 ; 72 Suppl 3 : S235-42.
67. TANGPRICHA V, DEN HEIJER M. Oestrogen and anti-androgen therapy for transgender women. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017, 5 : 291-300.
  68. IRWIG MS. Testosterone therapy for transgender men. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 301-11.
  69. MAGLIONE KD, MARGOLIES L, JAFFER S, et al., Breast cancer in male-to-female transsexuals: use of breast imaging for detection. *Am J Roentgenol* 2014 ; 203 : W735-40.
  70. RADIX A, SEVELIUS J, DEUTSCH MB. Transgender women, hormonal therapy and HIV treatment: a comprehensive review of the literature and recommendations for best practices. *J Int AIDS Soc* 2016 ; 19 (3 Suppl 2): 20810.
  71. GUADAMUZ, TE, WIMONSATE W, VARANGRAT A, et al. HIV prevalence, risk behavior, hormone use and surgical history among transgender persons in Thailand. *AIDS Behav* 2011 ; 15 : 650-8.
  72. STYPEREK A, BAYERS S, BEER M, et al., Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers: Medical and Medicolegal Considerations. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013 ; 6 : 22-9.
  73. PAUL S, GOYAL A, DUNCAN LM, SMITH GP et al. Granulomatous reaction to liquid injectable silicone for gluteal enhancement: review of management options and success of doxycycline. *Dermatol Ther* 2015 ; 28 : 98-101.
  74. REISNER SL, POTEAT T, KEATLEY J, et al., Global health burden and needs of transgender populations: a review. *Lancet* 2016 ; 388 : 412-36.
  75. JACOMET C, BERLAND P, GUIGUET M et al. Impact of age on care pathways of people living with HIV followed up in hospital. *AIDS Care* 2017 ; 29 : 105-111.
  76. FOLTZER A, ROCH JF. Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine de ville : où en est-on? Expérience Franc-Comtoise. 2013
  77. DE CANGAS J. Le « Case management » affirmatif : une évaluation complète d'un programme du genre en milieu hospitalier. *Santé mentale au Québec* 1994 ; 19 : 75-91.
  78. Note méthodologique et de synthèse documentaire « Coordination des parcours. Comment organiser l'appui aux professionnels de soins primaires ? » HAS Septembre 2014.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/note\\_appui\\_coordo\\_25\\_09\\_14.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/note_appui_coordo_25_09_14.pdf)
  79. WILSON, I. B., LANDON, B. E., HIRSCHHORN et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants, and physicians. *Ann Int Med* 2005 ; 143 : 729-736.
  80. VALENTI WM. Providing quality HIV care: Role of nurse practitioners and physician assistants. *The AIDS reader* 2006 ; 236.
  81. JOVIC L. La consultation infirmière à l'hôpital. EHESP 2002.
  82. FOUQUET MA, CHAISSAUDE H, CLEMENT A et al . Coopération infirmier médecin dans le suivi des patients vivant avec le VIH. Une nouvelle perspective dans le parcours de soins. *JNI Nancy* 2015.
  83. ETAPES : expérimentations de télémédecine pour l'amélioration des parcours en santé.  
<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telemedecine/article/etapes-experimentations-de-telemedecine-pour-l-amelioration-des-parcours-en>
  84. e-santé en Europe : recommandations de l'OMS. 10 mars 2016.
  85. Loi portant sur la Nouvelle Organisation Territoriale de la République (NOTRe) du 7 août 2015.
  86. Loi hôpital, patients, santé et territoires (HPST), Juillet 2009.
  87. Feuille de route de la stratégie nationale de santé de septembre 2013 et la loi de modernisation de notre système de santé. Janvier 2016.
  88. Rapport relatif à l'évaluation du Plan national de lutte contre le VIH-sida et les IST 2010-2014, janvier 2016 et rapport relatif Santé sexuelle et reproductive. Avril 2016.
  89. Préambule de la Stratégie nationale de santé sexuelle, agenda 2017-2030 du ministère de la santé français.
  90. Loi 2011 1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012 - Art. L 162 -22-19.
  91. Rapport 2012 au Parlement sur le financement des établissements de santé.
  92. Rapports d'activité COREVIH 2014.
  93. CHEMLAL K, BOUSCAILLOU J, JAUFFRET-ROUSTIDE M, et al. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. *Bull Epidemiol Hebd*

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

- 2012 ; 131-4.
94. Garde à vue. Les recommandations de la conférence de consensus Intervention du médecin auprès des personnes en garde à vue. ANAES Janvier 2005.
  95. Circulaire DPM/CT/DH/DLPAJ DEF/GEND no 99-677 du 7 décembre 1999 relative au dispositif sanitaire mis en place dans les centres de rétention administrative.
  96. Lettre DGS du 17 août 2009 aux directeurs DDASS et directeurs ARH relative aux personnes étrangères placées en centre de rétention et souffrant de pathologies graves
  97. Circulaire interministérielle n°27 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous-main de justice
  98. Etat des lieux et recommandations sur l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Enquête nationale auprès des professionnels de santé sur les conditions de réalisation de l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Comité de pilotage de l'enquête.  
<http://inpes.santepubliquefrance.fr>. Espace thématique santé en milieu pénitentiaire.
  99. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
  100. [http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/guide\\_tso\\_en\\_milieu\\_carceral\\_2013.pdf](http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/guide_tso_en_milieu_carceral_2013.pdf)
  101. [http://www.justice.gouv.fr/art\\_pix/Guide\\_Methodologique\\_Personnes\\_detenues\\_2012.pdf](http://www.justice.gouv.fr/art_pix/Guide_Methodologique_Personnes_detenues_2012.pdf)
  102. Stratégie Santé des personnes placées sous main de justice. Avril 2017.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins (avril 2018)**

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **avril 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Infection VIH-2 ;  
Diversité des VIH-1  
(septembre 2016)



## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « *Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1* »**

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

François BARIN	CHU Tours
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Marie-Laure CHAIX	CHU Saint Louis, Paris
Florence DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act-Up, Paris
Jean-Christophe PLANTIER	CHU Rouen
François SIMON	CHU Saint-Louis, Paris

### **Personne auditionnée**

Charlotte CHARPENTIER	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
-----------------------	----------------------------------

# Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1

## Introduction

Les virus de l'immunodéficience présentent une grande diversité génétique. Ils sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2, subdivisés en groupes correspondant aux différents passages inter-espèces, les groupes pouvant être subdivisés en sous-types, avec de très nombreuses formes recombinantes entre sous-types, voire entre groupes.

Il existe quatre groupes de VIH-1 :

- le groupe M (Major)
- le groupe O (Outlier)
- le groupe N (non-M, non-O)
- le groupe P, dernier identifié, en 2009 [1]

Ces différents groupes correspondent probablement à des passages inter espèces de virus simiens (SIV) de chimpanzés pour les groupes M et N et de gorilles pour les groupes O et P.

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 70 formes recombinantes entre ces sous-types (CRF pour Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Le sous-type B est retrouvé dès l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés pour la pratique sous la dénomination de VIH-1 non-B et sont à l'origine de plus de 90% de la pandémie, notamment sur le continent africain ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe, particulièrement les formes recombinantes [2].

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Cela concerne en particulier :

- **les infections VIH-2** du fait des différences de pathogénicité avec VIH-1, de la résistance naturelle du VIH-2 aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), de sa moindre sensibilité à d'autres antirétroviraux, et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques spécifiques de quantification du génome VIH-2 ;
- **les infections VIH-1 non M (VIH-O, VIH-N, VIH-P)**: une infection par VIH-O ou par des variants plus rares doit être suspectée en cas de profil de western blot VIH-1 atypique, d'absence d'amplification lors du génotypage de résistance, de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectables en l'absence de traitement, ou de dissociation immuno-virologique. L'origine géographique du patient ou le lieu de contamination (Afrique centrale) peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés [3] ;

Plusieurs systèmes de surveillance permettent d'estimer la prévalence en France des différents virus VIH-1 et VIH-2 :

- la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués ;
- le réseau de surveillance des VIH-O (RES-O) du Centre national de référence du VIH ;
- les données issues d'études de cohorte nationales (cohortes ANRS Primo, VIH-2, FHDH).

## Infection VIH-2

### Épidémiologie

L'infection VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest, en particulier du Sénégal, de Côte-d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina-Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. En Europe, le Portugal et la France comptent le plus grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec les pays à forte prévalence. Des cas sporadiques sont rapportés par la plupart des pays occidentaux et également en Inde.

Neuf groupes VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à I), A et B représentant les deux groupes majoritaires (4).

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France la proportion d'infection VIH-2 était de 1% (IC 95% : 0,6-1,4) en 2012 et inférieure à 0,1% pour les co-infections VIH-1/VIH-2, résultant dans la très grande majorité des cas d'une transmission hétérosexuelle et d'un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest [5].

La cohorte multicentrique française ANRS CO5 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes suivis en France, avec 1091 patients inclus fin 2015. Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des PVVIH-2 dans cette cohorte (contact tél. : 01 40 25 78 84 - Paris, Île-de-France - ou 05 57 57 45 75).

## Diagnostic et suivi virologiques

**Diagnostic :** Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre VIH-1 et VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. Cela est indispensable afin d'utiliser les tests de suivi virologique appropriés et spécifiques, et de choisir un traitement adapté.

### Charge virale :

*La signification de la valeur de la charge virale VIH-2 est bien différente de celle du VIH-1 :* en effet, elle est bien moins souvent détectable et moins élevée. Ainsi chez les patients naïfs d'antirétroviraux de la cohorte ANRS VIH-2, elle n'était détectable à l'inclusion (au seuil de 100 copies/mL) que dans 29% des cas, et sa valeur médiane était de l'ordre de 2,9 log<sub>10</sub> copies/mL, soit 1 000 copies/mL; la fréquence de sa détectabilité augmente avec la sévérité du déficit immunitaire (16% en cas de nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, 29% entre 350 et 500, et 51% si < à 350) et le stade évolutif de l'infection (8% au stade A des CDC *versus* 55% au stade C). Une étude transversale de la cohorte Ouest Africaine leDEA menée chez 131 patients rapporte que 46,5% avaient une charge virale inférieure à 10 copies/mL, 35,8% entre 10 et 100 copies/mL, avec une corrélation inverse entre charge virale plasmatique et nombre de CD4 (6).

*La quantification de l'ARN-VIH-2 plasmatique* est réalisable par une technique de RT-PCR en temps réel désormais commercialisée (Biocentric) et utilisée par les laboratoires spécialisés avec un seuil de 40 à 50) copies/mL (7).

**En termes de suivi virologique,** les recommandations sont les suivantes :

- chez les patients asymptomatiques non traités (Cf. paragraphe « Indications du traitement »), mesure de la charge virale plasmatique au début de la prise en charge puis au moins tous les 6 mois
- chez les patients traités, mesure 1, 3 et 6 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, tous les 6 mois s'il est supérieur à 500, et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500 ;
- en début et en cours de grossesse ;
- en cas de progression clinique.

Il est recommandé de contrôler la valeur d'une charge virale nouvellement détectable sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.

## Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection VIH-2 est plus lent que celui de VIH-1, avec une réplication virale moins importante.

La proportion d'asymptomatiques à long terme (LTNP, Long Term Non Progressors) est de 6% dans la cohorte française ANRS-VIH-2, *versus* moins de 1% pour VIH-1 ; celle des patients HIV Controllers (90% des mesures de charge virale inférieures à 500 copies/mL) est de 9% [8]. Une étude comparant des patients infectés par VIH-1 de la cohorte ANRS-CO3 Aquitaine et les patients de la cohorte ANRS VIH-2, appariés sur le sexe, l'âge et le groupe de transmission, montre que la diminution du nombre de CD4 chez les patients non traités est beaucoup plus faible pour VIH-2 (- 49 *versus* - 9 cellules/mm<sup>3</sup> par an en moyenne) [9].

L'infection VIH-2 est donc considérée comme une infection plus lentement évolutive que l'infection VIH-1. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par VIH-1 ont été rapportées : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression clinique et de décès sont les signes cliniques B et C des CDC, un nombre de lymphocytes CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, le pic de charge virale plasmatique lorsqu'elle est détectée, et l'âge à l'inclusion (>

40 ans) [10, 11].

Le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant (TME) [12]. Néanmoins il n'est pas nul, et les recommandations validées pour la prévention de la transmission sexuelle de VIH-1 s'appliquent à VIH-2 ; la prévention de la TME est systématique et les recommandations sont précisées dans le [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#).

## Sensibilité et résistance naturelles du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques sont plus limités pour VIH-2 que pour VIH-1.

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la sensibilité est identique pour les deux virus;
- INNTI (y compris éfavirine et rilpivirine) : *la résistance naturelle de VIH-2 à cette classe d'ARV fait qu'ils ne doivent pas être utilisés pour son traitement;*
- Inhibiteurs de protéase (IP) : *les études de sensibilité phénotypique ont montré une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'atazanavir, l'amprénavir et au tipranavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle de VIH-1 et ce sont donc ces IP qui doivent être privilégiés dans les choix thérapeutiques [13,14] ;*
- Inhibiteurs d'intégrase (INI) : VIH-2 est naturellement sensible aux inhibiteurs d'intégrase, raltégravir, elvitégravir et dolutégravir ; la sensibilité phénotypique des isolats cliniques est similaire à celle de VIH-1 [15] ;
- antagonistes de CCR5 : Les déterminants génotypiques du tropisme du VIH-2 ont été récemment identifiés au niveau de la boucle V3 et associés au tropisme phénotypique, autorisant la prédiction du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 d'un isolat [16]. Le maraviroc est efficace *in vitro* sur les isolats CCR5, avec des CI50% similaires à celles rapportées pour VIH-1 [17]. La fréquence des souches CCR5/CXCR4 chez les patients de la cohorte ANRS-VIH-2 est similaire à ce qui a été décrit pour VIH-1 (18).
- inhibiteurs de fusion : *VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide.*

La prévalence de la résistance primaire aux molécules habituellement actives est comprise entre 3,3 et 5,6% d'après les études menées en France, au Portugal, et en Côte-d'Ivoire [19,20,21]. Ces chiffres montrent la nécessité de la surveillance de la prévalence de la résistance primaire, et font recommander la détermination systématique du génotype (reverse-transcriptase, protéase, intégrase) pour le choix d'un traitement de première ligne. Néanmoins, la charge virale plasmatique est souvent indétectable, et son niveau habituellement bas lorsqu'elle est supérieure au seuil de détection limite la faisabilité de l'amplification nécessaire au génotypage.

## Traitement antiviral

### Traitement de première ligne

#### Réponse au traitement

Les données disponibles chez les patients recevant une 1<sup>ère</sup> ligne de trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + 1 IP) montrent que si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moindre que celle observée chez les patients traités pour une infection VIH-1. La réponse immunologique au traitement incluant les IP les plus récents semble être meilleure : l'analyse rétrospective de la réponse à une combinaison incluant LPV/r chez les patients naïfs de la cohorte ANRS CO5 VIH-2 a permis d'observer une augmentation du nombre de CD4/mm<sup>3</sup> > 50 cellules et une charge virale indétectable à M6 dans 59% des cas, prolongée jusqu'à S96 [22]. Une autre étude rétrospective conduite par le réseau européen ACHLeVe2, mis en place en 2005 comparant l'efficacité des combinaisons 3 INTI et 2 INTI + 1 IP a montré une meilleure réponse immuno-virologique des combinaisons incluant 1 IP, ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 initial [23]. Les combinaisons 3 INTI ne sont donc plus recommandées en France.

#### Indications

**Chez les personnes symptomatiques** (stade B ou C de la classification du CDC), **le traitement est toujours indiqué.**

**Chez les personnes asymptomatiques, le traitement doit être discuté devant :**

- une charge virale détectable,
- ou un nombre de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>,
- ou une pente de CD4 avec une diminution de plus de 30 cellules/an,
- ou un âge supérieur à 40 ans
- ou l'existence de comorbidité(s).

L'indication doit prendre en compte d'une part les bénéfices attendus en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection, d'autre part les contraintes et complications associées au traitement, et enfin, par rapport à VIH-1, la moindre transmissibilité, la moindre réponse immunologique attendue, la signification différente des valeurs de charge virale plasmatique, et le nombre plus limité d'options thérapeutiques en cas d'échec.

*Le traitement peut être différé, en raison du potentiel évolutif plus faible de VIH-2, chez des patients asymptomatiques de moins de 40 ans, sans comorbidité, ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> et des critères de « LTNP » ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/an) et une charge virale indétectable.*

- **Lorsque le diagnostic d'infection à VIH-2 est fait au moment de la primo-infection**, situation extrêmement rare au cours de laquelle les valeurs de charge virale plasmatiques peuvent être de l'ordre du million de copies/mL, le traitement devrait être, par analogie avec VIH-1, débuté aussi tôt que possible dans l'objectif de limiter le réservoir.
- **Chez les sujets très immunodéprimés** (lymphopénie CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), il convient d'adopter la même démarche que dans VIH-1 quant à l'initiation du traitement antirétroviral à savoir faire précéder d'un bilan de dépistage d'infection(s) opportuniste(s) latente(s), pour limiter le risque d'IRIS.

La prescription de cotrimoxazole est recommandée en cas de lymphopénie CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, pour la prévention de pneumocystose +/- toxoplasmose.

#### *Choix du traitement initial*

L'enjeu du choix du traitement initial est l'observance, compte tenu du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 et de combinaisons alternatives, et du risque d'émergence de résistance de classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »).

Le traitement doit associer 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine/abacavir chez les patients non porteurs de l'allèle HLA B5701) et 1 IP/r (darunavir/ritonavir) ou 1 INI (raltégravir ou dolutégravir). La discussion du choix du lopinavir/ritonavir comme IP de 1ère ligne peut se discuter au cas par cas en fonction de l'observance potentielle, du fait du nombre limité de molécules actives sur VIH-2 pour préserver au mieux l'efficacité de cette classe (Cf. paragraphe « Echec thérapeutique »). Une analyse de l'efficacité de darunavir/r et de celle de lopinavir/r est en cours dans la cadre de la cohorte ANRS CO5.

Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) a évalué chez 30 patients un traitement de première ligne par raltégravir-ténofovir/FTC : bien que non comparatif, il a montré que cette combinaison était bien tolérée, virologiquement efficace et entraînait un gain de 87 CD4 à S48.

Un essai multinational ANRS évaluant le raltégravir à un IP boosté en association à 2 INTI chez des patients naïfs d'ARV est en cours en Afrique de l'Ouest.

#### **Echec thérapeutique**

##### *Résistance sous traitement*

En raison du peu de données disponibles, il n'existe pas, comme pour VIH-1, d'algorithme d'interprétation des mutations de résistance, mais une liste de mutations associées à la résistance a été élaborée dans le cadre d'un consortium Européen [24].

- INTI : La plupart des substitutions en acides aminés associées à la résistance aux INTI des VIH-1 sont aussi impliquées dans la résistance du VIH-2. Cependant, cette résistance emprunte des voies différentes de celles du VIH-1. En effet, la sélection de la mutation Q151M associée à une résistance croisée à tous les INTI, rare dans l'infection VIH-1, a été observée avec une fréquence élevée (25). Associée à la mutation au codon 111 (V111I), cette mutation entraîne un haut niveau de résistance à tous les INTI. La mutation K65R est également présente en plus grande proportion à l'échec que dans l'infection VIH-1, laissant alors l'AZT comme seul INTI actif. En revanche, les mutations associées aux analogues de thymidine (TAMs) comme la mutation au codon 215 (S215A/C/F/L/P/Y), très fréquemment sélectionnée au cours de l'infection VIH-1, est moins souvent retrouvée au cours de l'infection VIH-2. Les mutations de type TAMs aux codons 67 et 70 sont rarement retrouvées.
- IP : Des études de sélection *in vitro* ont montré que le polymorphisme naturel du gène de la protéase pouvait accélérer le développement de la résistance aux différents IP avec la sélection des mutations I54M, I82L, I84V, L90M. *In vivo*, la sélection de la mutation V47A est très fréquente à l'échec d'une combinaison incluant le lopinavir. Les mutations V47A, I54M et I82F entraînent un



niveau de résistance phénotypique élevé au LPV, ainsi qu'au DRV pour la mutation I54M. Ainsi, du fait du nombre limité d'IP actifs sur VIH-2, l'impact du phénomène de résistance croisée est beaucoup plus important que dans le cadre du VIH-1. En effet, la présence d'une seule mutation I54M, I84V ou L90M impacte la sensibilité phénotypique des trois IP les plus actifs contre le VIH-2.

- INI : Des études phénotypiques *in vitro* ont montré que la résistance au raltégravir semblait emprunter la même voie que celle identifiée chez VIH-1. Les mutations N155H et G140S/Q148R entraînent une résistance comme chez VIH-1. Inversement, la mutation Y143C n'induit pas de résistance majeure aux INI, sauf quand les mutations secondaires E92Q ou T97A sont présentes.

En cas d'échec thérapeutique, clinique, virologique ou immunologique, le choix des molécules de relais est plus limité que pour VIH-1 et doit reposer sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique, au mieux par une équipe spécialisée dans l'infection VIH-2 :

- le choix des INTI dépendra de la sélection ou non des mutations Q151M et/ou K65R lors de l'échec. L'AZT peut être actif en présence de la mutation K65R. Le ténofovir est le seul INTI dont la CI50 n'est que faiblement augmentée quand la mutation Q151M est détectée, isolée ou même associée à la mutation M184V, mais l'activité de tous les INTI est compromise en présence des mutations Q151M et V111I (26). La question du maintien de FTC/3TC en présence de la mutation M184V se pose de la même façon que pour VIH-1 ;
- en ce qui concerne l'IP/r de relais il n'existe que très peu de données disponibles. Le darunavir et le saquinavir peuvent être actifs après une première ligne incluant le lopinavir, en particulier en présence de la mutation V47A ;
- le raltégravir est une alternative en relais des combinaisons incluant des IP ; plusieurs publications de cas isolés ont rapporté une réponse immuno-virologique spectaculaire avec une association de raltégravir +1 IP/r + 2 INTI [27,28]. Cependant, la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir nécessite de s'assurer par un test de résistance génotypique, et son interprétation par une équipe spécialisée, de l'activité des INTI associés pour pouvoir l'utiliser en traitement de relais.

Le dolutégravir peut aussi être une option : les données recueillies lors de sa mise à disposition en ATU chez 13 patients après un échec d'une combinaison incluant le raltégravir, dont 11 porteurs d'un virus avec mutations de résistance aux INI documentée (aux codons 143, 148 et 155) montrent que la charge virale était devenue indétectable à 3 et 6 mois du traitement de sauvetage chez respectivement 6 et 4 patients. De manière intéressante, les 4 patients avec une charge virale indétectable à 6 mois étaient tous porteurs d'un virus de profil Y143 (29).

- L'antagoniste de CCR5 peut être considéré dans la combinaison de relais si le test de tropisme détermine que la souche VIH-2 est R5.
- Le foscarnet peut représenter une option thérapeutique de sauvetage : quelques cas de traitement de sauvetage utilisant une association INI + IP/r + 2INTI avec foscarnet IV et maraviroc en situation de multi-échec ont été publiés [30].

Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection, et la participation aux études de cohorte et aux réseaux qui les mettront en place est fortement encouragée.

## Doubles séropositivités VIH-1/VIH-2

### *Epidémiologie*

Les doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 correspondent soit à d'authentiques doubles infections, soit à des réactions sérologiques croisées. Ces doubles infections s'observent principalement dans les pays d'Afrique de l'Ouest où VIH-2 circulait avant que l'épidémie par VIH-1 ne s'installe. La séoprévalence de ces doubles séropositivités parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2012 était de 0,1% [5].

### *Diagnostic virologique*

La différenciation entre infection VIH-1 et VIH-2 est effectuée par des tests sérologiques utilisant des peptides synthétiques spécifiques de types. Les doubles infections ne peuvent être affirmées qu'après la mise en évidence des génomes des deux types VIH par biologie moléculaire (ARN ou ADN en cas de charge virale plasmatique indétectable) dans des laboratoires spécialisés.

### *Histoire naturelle, traitement et suivi virologique*

La progression de la double infection a été décrite comme moins rapide que celle de l'infection par

VIH-1 seul, possiblement liée une moindre diversité initiale de VIH-1 [31].

La prise en charge des authentiques doubles infections doit prendre en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose :

- un suivi des charges virales tant VIH-1 que VIH-2 (à préciser sur les demandes d'examen) ;
- le respect des indications respectives d'initiation du traitement antirétroviral ;
- le choix de molécules actives sur les deux virus.

L'objectif est d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus. En l'absence de ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque d'être méconnue et de ne pas être contrôlée en cas de traitements non optimaux pour ce virus, source possible de sélection de mutations de résistance, particulièrement préoccupantes en raison du nombre limité d'options thérapeutiques [32, 33].

## Infections par les VIH-1 de groupes non-M (groupes O, N et P)

### Épidémiologie

143 cas d'infection par VIH-1 groupe O ont été identifiés en France dans le cadre du réseau de surveillance dédié (RES-O). La prévalence de ce groupe est de 0,1% parmi les infections VIH découvertes et notifiées depuis 2003 [34]. Ces infections sont très liées au Cameroun, zone d'endémie où elles représentent entre 0,6 et 1% de toutes les infections VIH [35]. Une dizaine de co-infections, surinfections et forme recombinantes inter-groupes M et O ont par ailleurs été rapportées en France [3].

Les groupes N et P sont extrêmement rares (respectivement 16 et 2 cas confirmés) (3) et ont tous été identifiés, sauf un [36], chez des patients d'origine camerounaise.

### Diagnostic et suivi virologiques

Les virus des groupes N et P ne semblent pas poser de problème diagnostique sérologique [3, 34].

L'amélioration des trousse de dépistage a réduit le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 groupe O ; mais quelques échecs ont toutefois été rapportés, surtout avec des tests rapides ou des tests n'incluant pas d'antigène spécifique du groupe O [37, 38].

Il faut donc rester vigilant face à une situation clinique évocatrice d'infection VIH et un résultat de sérologie VIH négatif, en particulier lors de l'utilisation de TROD ou lors du diagnostic de primo-infection. Le diagnostic différentiel par sérotypage et génotypage dans des laboratoires spécialisés est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémies (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires, ainsi que dans les situations de charge virale indétectable en l'absence de traitement, ou de discordance par rapport au nombre de CD4. L'identification des variants du groupe O est effectuée systématiquement dans le cadre de la surveillance virologique liée à la notification obligatoire. Les biologistes sont donc fortement encouragés à y participer, car les patients peuvent bénéficier du retour d'information d'une infection par ces variants pour une prise en charge adaptée.

La mesure de la charge virale ARN plasmatique des VIH-1 non-M est actuellement possible avec plusieurs tests (par exemple, Abbott RealTime HIV-1 Roche Cobas Taqman HIV-1 v2.0, Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load). Leur fiabilité est satisfaisante, même si des discordances existent [39,40]. Pour cette raison et en cas de commercialisation de nouveaux tests, Il est préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique réalisée dans un laboratoire spécialisé. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de mesure non spécifique de la charge virale VIH-1 rend paradoxalement le diagnostic d'infection par ces variants plus difficile. Seule une absence d'amplification lors de la détermination du génotype de résistance permet désormais de suspecter une infection par ces virus, du fait de la spécificité « groupe M » des techniques actuellement disponibles.

### Traitement

**Indications :** en pratique, malgré le peu de données disponibles, les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour l'infection par les VIH-1 de groupe M.

#### Concernant le choix des antirétroviraux,

*En cas d'infection par un VIH-1 du groupe O :*

- **INTI :** VIH-O est sensible aux INTI.
- **INNTI :** ces virus doivent être considérés comme naturellement résistants aux INNTI, en raison de

la grande fréquence (environ 65%) de la mutation Y181C. Une étude phénotypique récente a confirmé cette résistance naturelle, même si certains profils moléculaires pourraient conduire à une sensibilité (41) ; des études complémentaires sont nécessaires pour valider ce point.

- **IP** : le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans qu'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. Les données rapportées plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP [42], en particulier en première ligne [43] ;
- **INI** : l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase a montré la présence naturelle de la mutation E157Q chez une minorité de virus (3%), et quelques mutations naturelles associées à une résistance *in vitro* [44]. L'impact de ce polymorphisme naturel (hors 157Q) évalué par des tests phénotypiques et quelques données cliniques permettent de conclure à l'efficacité du raltégravir et du dolutégravir ; des différences de sensibilité *in vitro* observées avec l'élvitégravir conduisent à ne pas recommander son utilisation dans l'attente d'études complémentaires [41,43,46,47,] ; concernant l'échec, un travail récent vient de montrer que le chemin de résistance était identique à celui des VIH-1/M lors de traitements de sauvetage [41] ;
- **antagonistes de CCR5** : une seule étude vient de démontrer la sensibilité des VIH-1 du groupe O au maraviroc (41), mais le choix de cette molécule dans une combinaison antirétrovirale nécessite la détermination du tropisme, qui n'est pas encore disponible en routine ;
- **inhibiteur de fusion** : les VIH-1/O sont sensibles à l'enfuvirtide, malgré la présence naturelle systématique de la mutation N42D [3]. Quelques patients ont été traités avec efficacité virologique par enfuvirtide associé à des IP actives [48].

Étant données les particularités de ces variants et les informations limitées sur la sélection de mutations de résistance, un séquençage systématique avant la mise sous traitement est indispensable pour disposer de références pré-thérapeutiques.

Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique. Il persiste une incertitude sur la valeur prédictive des algorithmes définis pour le groupe M [49]. Il est donc recommandé d'effectuer une recherche des mutations en cas de non-réponse au traitement. Cela ne peut être réalisé que par des techniques spécifiques, mises en œuvre en laboratoire spécialisé.

*En cas d'infection par un VIH-1 groupe N ou P :*

Du fait des liens génétiques entre le groupe O et le groupe P, il convient de considérer ce dernier comme naturellement résistant aux INNTI.

Du fait des liens génétiques entre le groupe M et le groupe N, la prise en charge de ces infections est similaire. Des données anecdotiques sur trois cas (2 du groupe N et 1 du groupe P) montrent une bonne réponse virologique aux traitements instaurés, et une émergence de résistance similaire entre le groupe N et le groupe M [50].

## Infections par VIH-1 de groupe M de sous-types non-B

(hors résistance, traitée dans le [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#))

### Épidémiologie

En termes de prévalence mondiale, le sous-type C est le plus représenté (48% des infections VIH en 2004-2007). Viennent ensuite les sous-types A et B (12% et 11%, respectivement), les CRF 02\_AG (8%) et 01\_AE (5%), le sous-type G (5%) et le sous-type D (2%). Les autres sous-types représentent moins de 1% des infections. Les autres CRFs représentent 4%, ce qui porte le total de tous les CRFs à 16% et à 20% si l'on ajoute les formes recombinantes uniques (URF) c'est à dire rapportées chez un seul individu [51].

En France, la proportion de sous-types non-B est de 43% parmi les nouveaux cas d'infection notifiés en 2012 (InVS) ; elle est beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (74% versus 38%), et chez les femmes – qu'elles soient nées en France ou à l'étranger – que chez les hommes hétérosexuels, et atteint 25% chez les HSH [52].

Des études complémentaires indiquent une augmentation de la fréquence de ces sous-types : en 2014, elle atteint ainsi 39% chez les patients diagnostiqués lors de la primo-infection [53,54], et 43% parmi les patients naïfs de traitement ARV et chroniquement infectés de l'étude Odyssee 2010/2011 [55].

Toutes ces études montrent que la moitié des virus non-B isolés en France est la forme recombinante CRF02-AG mais qu'il existe une grande diversité génétique.

## **Diagnostic et suivi virologiques**

Le dépistage sérologique des infections par VIH-1 groupe M sous-types non-B hors primo-infection ne pose pas de problème avec les tests VIH Ag-Ac de 4<sup>e</sup> génération enregistrés en France.

L'identification du sous-type des variants non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral.

La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Il est cependant recommandé d'utiliser la même technique pour le suivi de la charge virale chez un même patient. En cas de discordance entre charge virale et situation clinique et/ou immunologique il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

## **Histoire naturelle**

L'évolution de la maladie en l'absence de traitement antirétroviral ne semble pas différente en fonction du sous-type viral à l'exception des patients infectés par un sous type D pour lesquels une évolution plus rapide a été rapportée [56]. Le sous-type D est très peu prévalent en France mais est cependant retrouvé chez des patients de nationalité française, notamment homosexuels masculins [57].

## **Traitement**

Plusieurs études françaises et européennes ont évalué la réponse clinique, immunologique et virologique au traitement ARV selon les sous-types viraux au stade de l'infection chronique mais également au moment de la primo-infection et n'ont pas montré de différence de réponse virologique ou immunologique entre des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B et les sous types non-B étudiés [53, 58-62]. Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux et les tests de résistance sont abordés dans le [chapitre "Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux"](#).

## Points forts

### *Les infections par VIH-2*

- Représentent 1 à 2% des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2012 ; la grande majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest.
- Ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par VIH-1.
- Sont moins fréquemment transmises par voie sexuelle ou maternofoetale.
- Doivent être suivies par des techniques spécifiques de mesure de charge virale VIH-2.
- Ne sont sensibles qu'à un nombre limité de molécules : elles ne peuvent être traitées par INNTI et par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité naturelle à certains IP dont l'atazanavir est diminuée.
- N'autorisent qu'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques, qui doit être pris en compte, avec une attention particulière pour l'observance attendue, pour le choix du traitement initial.
- Doivent être traitées en première ligne par une combinaison de 2 INTI et un IP/r (darunavir ou lopinavir), ou un INI (raltégravir ou dolutégravir). Les trithérapies d'INTI ne sont plus recommandées.
- Sont sensibles aux anti-CCR5 en cas de tropisme viral R5 documenté.
- Ont une moins bonne réponse CD4 à un traitement virologiquement efficace que celle observée dans les infections par VIH-1.
- Doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour VIH-1, en prenant en compte les données de génotype de résistance issues de laboratoires spécialisés.

### *Les doubles infections VIH-1/VIH-2*

- Représentent moins de 0,2% des infections VIH.
- Sont diagnostiquées par la mise en évidence des génomes des deux virus par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés, et nécessitent un suivi par mesure de la charge virale VIH-1 et de la charge virale VIH-2.
- Doivent être traitées en fonction des indications respectives des deux infections et avec des médicaments actifs sur les deux virus.

### *Les infections par VIH-1 de groupes N, O, P*

- Sont rapportées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun et des pays limitrophes.
- Peuvent être diagnostiquées par sérotypage à l'occasion de la déclaration obligatoire par le CNR ou par un laboratoire spécialisé. Une absence d'amplification lors d'un génotype de résistance avant la mise sous traitement doit faire suspecter un variant non-M.
- Nécessitent un contact avec un laboratoire spécialisé pour confirmer le diagnostic et la fiabilité du test de charge virale.
- Relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par VIH-1 du groupe M.
- Nécessitent un génotypage systématique par un laboratoire spécialisé avant la mise sous traitement pour disposer de références pré-thérapeutiques.
- *Les infections VIH-1 du groupe O ne peuvent être traitées par INNTI sans les résultats de test génotypique en raison de la prévalence (65%) de la résistance naturelle à cette classe d'antirétroviraux. Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 montrent leur efficacité. Les infections par VIH-1 du groupe M de sous-types non-B*
- Leur proportion parmi les PVVIH augmente au cours du temps (43% des nouvelles infections notifiées en 2012).
- Le sous-type viral doit être déterminé au moment du diagnostic de l'infection.
- Les indications de traitement ARV sont les mêmes que pour les infections par le VIH-1 de sous-type B.
- La réponse virologique-immunologique au traitement semble identique à celle des patients infectés par des virus de sous-type B.
- La mesure de la charge virale des VIH-1 non-B par les techniques usuelles est généralement fiable. Le suivi doit être effectué en utilisant la même technique. En cas de discordance entre le résultat et la situation clinique ou immunologique, il est recommandé de contrôler ce résultat par une autre technique de mesure de la charge virale VIH-1.

## Le groupe d'experts recommande :

### *En ce qui concerne les infections par VIH-2*

- d'initier le traitement chez tous les patients symptomatiques
- de discuter le traitement chez les patients asymptomatiques (AII) en cas de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, ou de diminution de plus de 30 CD4/an, ou d'ARN VIH 2 plasmatique détectable, ou d'âge > 40 ans, ou de comorbidité ;
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ») (AIII) ;
- de contrôler la charge virale plasmatique et le nombre de CD4 tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;
- de choisir comme traitement de première ligne une combinaison de 2 INTI et 1 IP/r efficace (darunavir/r ) ou un INI (raltegravir ou dolutegravir) (AII) ;
- de ne pas prescrire d'INNTI ni d'enfuvirtide (AII) ;
- de réaliser systématiquement un génotype (RT, protéase, intégrase) avant de débiter le traitement
- d'appliquer la stratégie de gestion des échecs thérapeutiques validée pour VIH-1 en collaboration avec les équipes spécialisées: vérifier l'observance, les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux, et réaliser un génotype (transcriptase inverse, protéase, intégrase voire tropisme) pour le choix des molécules du traitement de relais ;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale ANRS VIH-2 pour améliorer les connaissances (AIII).

### *En ce qui concerne les infections par les VIH-1 de groupes non-M*

- de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique ou en absence d'amplification au génotype de résistance (nombre de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement) (AIIa) ;
- d'inclure les patients dans l'Observatoire national ;
- de ne pas prescrire d'INNTI (AII).

### *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B*

- d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection à VIH-1 (AIII) ;
- d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement ARV recommandés pour le sous-type B (AI).



## Références

1. PLANTIER JC, LEOZ M, DICKERSON J et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med* 2009 ; 15 : 871-72.
2. PEETERS M, CHAIX ML. Origine et diversité du virus de l'immunodéficience humaine. D'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie* 2013 ; 26 : 448-61.
3. MOUREZ T, SIMON F, PLANTIER JC. Non-M variants of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26 : 448-61.
4. AYOUBA A, AKOUBA-KOFFI C, CALVIGNAC-SPENCER S et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire, *AIDS* 2013; 27(15):2488-91.
5. CAZEIN F, LOT F, PILLONEL J. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014 ; 9-10: 154-62.
6. EKOUEVI D, AVETTAND-FÉNOEL V, TCHOUNG B et al. Plasma HIV-2 RNA according to CD4 strata among HIV-2 infected adults in the leDEA West Africa Collaboration. *Plos One* 2015 June 25; 10(6):e0129886.
7. Avettand-fenoel V, Damond F, gueudin M et al. New sensitive one-step real-time PCR method for group A and B HIV-2 viral load. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(8): 3017-22.
8. THIÉBAUT R, MATHERON S, TAIEB A et al. Long-term non progressors and elite controllers in the ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS* 2011 ; 25 : 865-7.
9. DRYLEWICZ J, MATHERON S, LAZARO E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS* 2008 ; 22 : 457-68.
10. 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.
11. PRINCE, PD, MATSER A, VAN TIENEN C, et al. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 May 31.
12. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 833-43.
13. RODES B, SHELDON J, TORO C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 709-13.
14. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYTAVIN G et al. *In vitro* phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 1545-48.
15. CHARPENTIER C, LARROUY L, COLLIN G et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS* 2010 ; 24 : 2753-5.
16. VISSEAU B, HURTADO-NEDELEC M, CHARPENTIER C et al. Molecular determinants of HIV-2 R5-X4 tropism in the V3 loop: development of a new genotypic tool. *ANRS CO 05 HIV-2 Cohort. J Infect Dis* 2012 ; 205 : 111-20.
17. VISSEAU B, CHARPENTIER C, HURTADO-NEDELEC M et al. French ANRS HIV-2 Cohort (ANRS CO 05 VIH-2). *In vitro* phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to CCR5 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 137-9.
18. VISSEAU B, CHARPENTIER C, OZANNE et al. AIDS Tropism distribution among antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.. 2015 Oct 23;29(16):2209-12.19. CHARPENTIER C, VISSEAU B, BÉNARD A. The ANRS CO5 HIV-2 Cohort. Transmitted drug resistance in french HIV-2-infected patients. *AIDS* 2013 Apr 16 [Epub ahead of print]
20. TONI TA., YAPO V, ASACHOP E et al. HIV-2 antiretroviral drug resistance and genetic diversity in Côte d'Ivoire: presence of key resistance mutations in HIV-2 naive patients from Abidjan [Abstract #121]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8–12 June 2010, Dubrovnik, Croatia.
21. SILVA, JC, GONCALVES MF, VAN LAETHEM K et al. Transmission of drug resistance in HIV-2-infected patients [Abstract #144]. Program and Abstract of the International HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies; 8 -12 June 2010, Dubrovnik, Croatia
22. BÉNARD A, DAMOND F, CAMPA P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients. *AIDS* 2009 ; 1 ; 23 : 1171-3.

23. BENARD A, VAN SIGHEM A, TAIEB A et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients : The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1257-66.
24. CHARPENTIER C, CAMACHO R, RUELLE J et al. HIV-2EU supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe: an update. *Clin Infect Dis*, 2015; 61(8): 1346-7.
25. DESCAMPS D, DAMOND F, MATHERON S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol* 2004. 74:197-201.
26. DAMOND F, COLLIN G, MATHERON S et al. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene. *Antivir Ther.* 2005;10(7):861-5.
27. DAMOND F, LARIVEN S, ROQUEBERT B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS* 2008 ; 22 : 665-6.
28. GARRETT N, XU L, SMIT E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS* 2008 ; 22 : 1091-2.
29. DESCAMPS D, PEYTAVIN G, VISSEAU B et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1521-7.
30. STEGMANN S, MANEA ME, CHARPENTIER C et al. Foscarnet as salvage therapy in HIV-2-infected patient with antiretroviral treatment failure. *J Clin Virol* 2010 ; 47 : 79-81.
31. ESBJÖRNSSON J, MÅNSSON F, KVIST A et al. Inhibition of HIV-1 disease progression by contemporaneous HIV-2 infection. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 224-32.
32. LANDMAN R, DAMOND F, GERBE J et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2– dually seropositive patients. *AIDS* 2009 ; 23 : 426-8.
33. SARFO FS, BIBBY DF, SCHWAB U et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 667-9.
34. LUCAS E, CAZEIN F, BRUNET S et al. Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance. *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; 46-47 ; 533-7.
35. VILLABONA-ARENAS CJ, DOMYEUM J, MOUACHA F et al. HIV-1 group O infection in Cameroon from 2006 to 2013: Prevalence, genetic diversity, evolution and public health challenges. *Infect Genet Evol.* 2015 Dec;36:210-6.
36. DELAUGERRE C, DE OLIVEIRA F, LASCoux-COMBE C et al. HIV-1 group N: travelling beyond Cameroon. *Lancet* 2011 ; 378 : 1457-8.
37. GAUTHERET-DEJEAN A, MESMIN-POHO S, BIRGUEL J et al. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1936-7.
38. AGHOKENG AF, MPOUDI-NGOLE E, DIMODI H et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS One* 2009 ; 4(11) : e7702.
39. GUEUDIN M, BARON A, ALESSANDRI-GRADT E et al. Performance Evaluation of the new HIV-1 quantification assay, Xpert® HIV-1 Viral Load, on a wide panel of HIV-1 variants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 ; 72(5) :521-6.
40. MOUREZ T, DELAUGERRE C, VRAY M et al. Comparison of the bioMérieux NucliSENS EasyQ HIV-1 v2.0-HIV-1 RNA quantification assay versus Abbott RealTime HIV-1 and Roche Cobas TaqMan HIV-1 v2.0 on current epidemic HIV-1 variants. *J Clin Virol.* 2015 Oct;71:76-81.
41. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 ; 32(7) : 676-88..
42. DEPAUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45.
43. KOUANFACK C, VRAY M, KFUTWAH A, et al. ANRS 12168 - DynaM-O study, comparing the immunovirological and clinical responses to HAART between HIV-1 group O and group M-infected patients : results at 96 weeks. 23th Conference on retrovirus and opportunistic Infections, Boston February-22-25, 2016, abstract 1356.
44. LEOZ M, DEPAUREAUX A, VESSIERE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS* 2008 ; 22 : 1239-43.

45. DEPARTUREAUX A, LEOZ M, LE MOAL G et al. Raltegravir-based regimens are effective in HIV-1 group O-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 ; 61(1) : e1-3.
46. AGHOKENG AF, KOUANFACK C, PEETERS M et al. Successful integrase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy for a multidrug-class-resistant HIV type 1 group O-infected patient in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):1-3.
47. Depatureaux A, Quashie PK, Mesplède T et al. HIV-1 group O integrase displays lower enzymatic efficiency and higher susceptibility to raltegravir than HIV-1 group M subtype B integrase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7141-50.
48. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, COLLIN G et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibility of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54(9) : 4016-9.
49. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, LEOZ M et al. Impact of HIV-1 group O genetic diversity on genotypic resistance interpretation by algorithms designed for HIV-1 group M. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : 139-45
50. PERE H, ROQUES P, TALLA F et al. Sustained virological failure in Cameroonesse patient infected by HIV-1 group N evidenced by sequence-based genotyping assay. *AIDS*. 2015 Jun 19;29(10):1267-9.
51. HEMELAAR J, GOUWS E, GHYS PD et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011 ; 25(5) : 679-89.
52. BRAND D, MOREAU A, CAZEIN F, et al. Characteristics of patients recently infected with HIV-1 non-B subtypes in France: a nested study within the mandatory notification system for new HIV diagnoses. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52(11) : 4010-6.
53. CHAIX ML, SENG R, FRANGE P et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(6) : 880-7.
54. CHAIX M-L, ASSOUMOU L, MAHJOUB N, et al. Polymorphic Mutations Increase NNRTI and II Resistance in Primary HIV-1 Infected Patients. *Int. HIV Drug Resist. Workshop 2016;Boston (MA), USA (abstract n°67)*
55. DESCAMPS D, ASSOUMOU L, CHAIX ML et al. National sentinel surveillance of transmitted drug resistance in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in France over a decade : 2001–2011. *J Antimicrob Chemother* 2013 (in press).
56. EASTERBROOK PJ, SMITH M, MULLEN J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc* 2010 ; 13(1) : 4.
57. VABRET N, BAILLY-BECHET M, NAJBURG V et al. The biased nucleotide composition of HIV-1 triggers type I interferon response and correlates with subtype D increased pathogenicity. *PLoS One* 2012 ; 7(4) : e33502.
58. BOCKET L, CHÉRET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther* 2005 ; 10 : 247-54.
59. BOUCHAUD O, LE MOING V, SIMON F. Similar short-term efficacy of antiretroviral therapy in patients infected with HIV B and non-B subtype strains in France. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56(2) : e67-9.
60. SCHERRER AU, LEDERGERBER B, VON WYL V. Improved virological outcome in White patients infected with HIV-1 non-B subtypes compared to subtype B. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(11) : 1143-52.
61. DOLLING DI, DUNN DT, GERETTI AM et al. HIV-1 subtype and virological response to antiretroviral therapy: a confirmatory analysis. *Clin Infect Dis* 2013 ; 56(1) : 162-3.
62. WHITKOP L. Effect of HIV-1 Subtypes on Virological and Immunological Response to Initial cART : A European Multicohort Study. 20<sup>th</sup> CROI 2013, Atlanta. Abstract 572.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **septembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>



# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Co-infections par  
les virus des hépatites  
(mai 2017)



## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « Co-infections par les virus des hépatites »**

*Sous la direction du Pr Lionel PIROTH, CHU Dijon*

François BAILLY	Hospices civils, Lyon
Marc BOURLIÈRE	Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Patrizia CARRIERI	INSERM U912, ORS PACA, Marseille
Carole DAMIEN	SOS Hépatites, Paris
Hélène FONTAINE	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Philippe HALFON	Hôpital Européen, Marseille
Karine LACOMBE	CHU Saint-Antoine, Paris
Marianne L'HENAFF	TRT5, ARCAT, Paris
Georges Philippe PAGEAUX	CHU Montpellier
Gilles PIALOUX	CHU Tenon, Paris
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Marseille
Eric ROSENTHAL	CHU Nice
Dominique SALMON	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris
Caroline SOLAS	CHU Marseille

### **Personnes auditionnées**

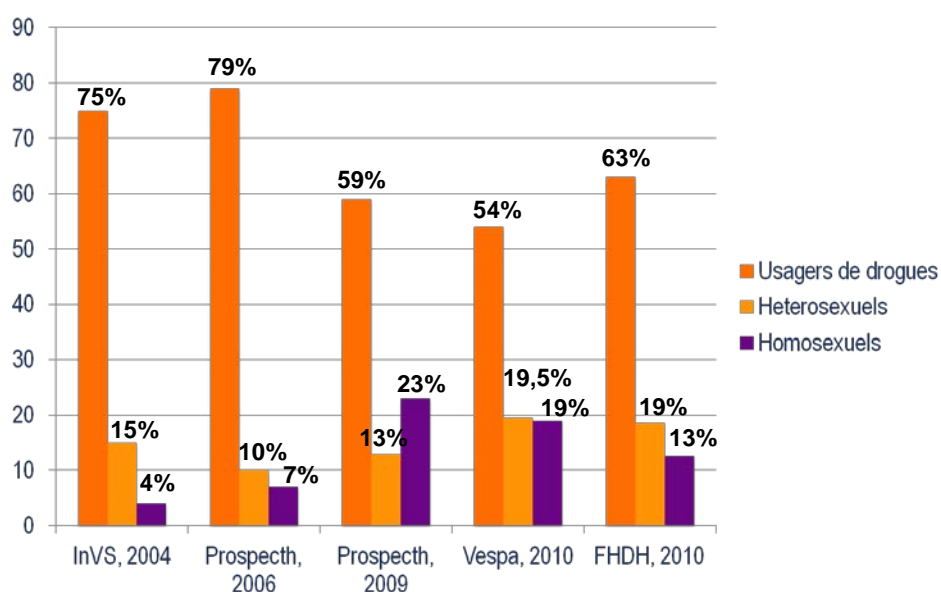
Patrice CACOUB	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Philippe SOGNI	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris

# CO-INFECTION VIH-VHC

## Epidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué au cours des 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19 % (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006) (Cf. figure 1). Cette évolution est en partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 <sup>[1]</sup>, et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées « SLAM » et rapportées chez les homosexuels masculins (Cf. sections « hépatite C aiguë », « Situations particulières – Usagers de drogues » et « Situations particulières - HSH »).

**Figure 1 : Évolution de la prévalence de la co-infection VIH-VHC dans différentes études françaises** (Sources : InVS, Étude Prospecth, Enquête VESPA, Base de données de la FHDH)



Si le VHC de génotype 1 reste prédominant (58 %) et avec une prévalence stable dans le temps, le VHC de génotype 4 (majoritaire en France au cours des hépatites aiguës) est de plus en plus fréquent (de 11 % en 2000 à près de 20 % en 2009 <sup>[2]</sup> et 2012) (cohorte HEPAVIH, cohorte DAT'AIDS). En revanche, les VHC de génotypes 3 (20 %) et 2 (4 %) sont en diminution, en partie du fait de l'impact des traitements anti-VHC prescrits ces dernières années.

Les personnes co-infectées VIH-VHC actuellement suivies en France ont une prise en charge de leur infection par le VIH voisine de celles des personnes mono-infectées VIH. La plupart d'entre elles (91-95 %) sont sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH indétectable chez 82-85 % et un taux de CD4>350/µl chez 73-79 % (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011). Les multi-thérapies antirétrovirales ont eu un impact globalement positif sur le risque hépatique, du fait de la restauration immunitaire et du contrôle de la réplication virale VIH qu'elles induisent, et du fait d'une moindre hépatotoxicité des antirétroviraux récents. Les personnes co-infectées VIH-VHC ont donc potentiellement deux profils différents :

- l'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et en conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose ;
- l'autre, minoritaire, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC.

En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C chez les PVVIH, la cohorte HEPAVIH confirme la forte dynamique de mise sous traitement depuis la mise à disposition des agents viraux directs avec une efficacité et une tolérance comparables à celles observées chez les personnes mono-infectées VHC, y compris chez les cirrhotiques <sup>[3]</sup>. Cette dynamique est également observée en routine en France <sup>[4]</sup>.

Pour autant, il existe un pourcentage significatif de PVVIH co-infectées par le VHC encore à traiter, comme le montrait une enquête menée en juin 2016 (soit presque 2 ans après la possibilité de traiter toutes les PVVIH co-infectées), au sein de la cohorte ICONÉ regroupant 10087 PVVIH suivis dans les centres des régions Bourgogne-Franche Comté, Grand Est et Hauts de France. Parmi les 434 personnes restant à traiter au moment de la mise à disposition des AVD en 2014, 235 avaient été traités ou étaient en cours de traitement par antiviraux directs (AVD) en juin 2016, mais 199 restaient à traiter (soit plus de 40 %) <sup>[5]</sup>. Dans la cohorte française ANRS CO13 HEPAVIH regroupant des centres experts dans la prise en charge des PVVIH co-infectées, 327 des 1048 patients inclus (31,2 %) n'avaient pas encore été traités selon les données disponibles en juillet 2016.

Enfin, il existe un risque important de recontamination chez les HSH vivant avec le VIH et avec des pratiques sexuelles à haut risque (Cf. sections « Hépatite C aiguë », et « Situations particulières »).

## Histoire naturelle

### *Le virus de l'hépatite C : un processus infectieux, une expression clinique polymorphe sous-tendue par une activation immunitaire persistante*

Virus hépatotrope et lymphotrope <sup>[6]</sup>, le VHC induit une réponse immune T cytotoxique spécifique qui, combinée à la production d'Interféron  $\gamma$ , permet chez certains patients d'éliminer le virus avec une fréquence de l'ordre de 11 à 32 % chez les patients co-infecté VIH-VHC. Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH sont cependant plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH <sup>[7]</sup>, de 11 à 32 % <sup>[8-13]</sup>.

Le passage à la phase chronique de l'infection virale C est la résultante de l'effet modulateur exercé par le virus lui-même sur l'équilibre établi après l'infection entre molécules costimulatrices et pro/ anti-apoptotiques, entre les cellules Treg et T-helpers mais aussi de la mise en place de mécanismes d'échappement qui permettent au virus de se maintenir indéfiniment dans l'organisme, principalement au niveau des hépatocytes <sup>[14]</sup>. Cependant, des données témoignent d'une répllication du VHC dans d'autres types cellulaires et notamment les lymphocytes. La répllication virale chronique du VHC se produit dans un contexte d'activation immunitaire permanent, plus élevé chez les patients co-infectés VIH-VHC <sup>[15]</sup> dont les effets à long terme commencent à peine à être identifiés et quantifiés. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence un risque vasculaire plus élevé chez les patients mono-infectés VHC (accidents vasculaires cérébraux, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, coronaropathies), ainsi que d'insuffisance rénale (par néphroangiosclérose et glomérulonéphrites extra membraneuses), de diabète et de cancers, notamment extra hépatiques, le premier d'entre eux identifié étant le lymphome malin non hodgkinien <sup>[16-19]</sup>. Nous disposons désormais de données suffisantes qui attestent du rôle aggravant d'une co-infection VHC dans la survenue des comorbidités métaboliques, rénales, vasculaires et des cancers chez les patients infectés par le VIH <sup>[20, 21]</sup>.

### *Les conséquences hépatiques de la co-infection VIH-VHC – impact de l'infection par le VIH*

L'activation immunitaire chronique mesurée en périphérie s'observe également au niveau hépatique, et conduit à une production locale de cytokines proinflammatoires (interleukine (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, IL-12) et de ROS qui stimulent la production par les cellules stellaires d'une matrice extracellulaire qui, à terme, constitue la fibrose hépatique <sup>[22]</sup>. La co-infection par le VIH majore le risque de fibrose du fait d'une réponse CTL cytotoxique spécifique anti-VHC diminuée, d'un niveau de répllication virale VHC plus élevée, d'une inflammation hépatique plus importante et d'une translocation microbienne au niveau du tractus intestinal non contrôlée <sup>[23]</sup>. Les personnes co-infectées VIH-VHC (avec une contamination ancienne

pour la plupart) ont donc souvent une fibrose hépatique sévère (43 % ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), en raison d'une progression initialement plus rapide de la fibrose, non linéaire dans le temps. Ce risque de cirrhose est 2 à 5 fois plus important que chez les personnes mono-infectées par le VHC.

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont aussi une charge virale VHC plus élevée que celles mono-infectées VHC (0,5 à 1 log<sub>10</sub> UI/ml de plus) ; cela a des implications en termes de transmission et de cinétique de négativation de la CV VHC sous traitement anti-VHC.

Malgré l'impact positif des traitements antirétroviraux, il persiste toujours un sur-risque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique résiduelle, dont le niveau reste supérieur à celui des patients mono-infectés par le VHC [24]. À cela s'ajoute l'existence fréquente d'autres comorbidités à retentissement hépatique (co-infections VIH-VHC-VHB, syndrome métabolique, consommation d'alcool ou d'autres toxiques...), la toxicité hépatique de certains antirétroviraux et/ou, plus rarement, l'impact des syndromes de restauration immunitaire [25].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Ainsi, la première cause de décès des personnes co-infectées VIH-VHC incluses dans la cohorte HEPAVIH est hépatique (43 % de l'ensemble des décès). Ce risque de décès de cause hépatique est corrélé au stade initial de fibrose [26], avec une incidence de 3 à 10/1 000 personnes-années chez les patients F0-F1, *versus* plus de 40/1 000 chez les patients cirrhotiques [27]. La proportion des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a progressivement augmenté en quinze ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès d'origine hépatique. Les CHC surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan immuno-virologique VIH, mais sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [28]. En cas de cirrhose décompensée, la survie ne dépasse pas 60 % à 4 ans (cohorte HEPAVIH) et le seul recours est la transplantation hépatique. Les résultats de la transplantation sont moins bons qu'en cas de mono-infection VHC, notamment du fait d'un recours souvent trop tardif aux centres de transplantation.

## **Les manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHC chez les PVVIH**

Des travaux antérieurs ont permis de rattacher au virus C différentes manifestations cliniques, dites extra hépatiques [29], qui ont été récemment regroupées dans le cadre d'un nouveau syndrome, le « syndrome VHC » (d'après [6]). Cette entité se caractérise par la combinaison de différentes manifestations cliniques et/ou biologiques dont le lien avec l'infection virale C est considéré comme fort, significatif, possible ou anecdotique (Cf. tableau 1). Certaines d'entre elles nécessitent, parfois en urgence, des thérapeutiques complémentaires au traitement antiviral (par exemple le lymphome malin non hodgkinien, Cf. *infra*). D'autres, comme la porphyrie cutanée tardive, sont susceptibles de répondre au traitement antiviral. D'autres enfin peuvent persister en dépit de la guérison virologique (par exemple la cryoglobulinémie) et nécessiter un suivi spécifique (Cf. *infra*).



**Tableau 1 : Le syndrome VHC : force des associations entre l'infection par le VHC et différentes maladies**

Association forte	Association significative	Association possible	Association anecdotique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite chronique</li> <li>• Cirrhose</li> <li>• Hépatocarcinome</li> <li>• Cryoglobulinémie mixte</li> <li>• Vascularite cryoglobulinémique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome B</li> <li>• Gammopathie monoclonale</li> <li>• Porphyrie cutanée tardive</li> <li>• Thyroïdite autoimmune</li> <li>• Cancer papillaire de la thyroïde</li> <li>• Diabète de type 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome sec</li> <li>• Polyarthrite</li> <li>• Prurit</li> <li>• Ostéosclérose</li> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Alvéolite pulmonaire</li> <li>• Hépatite auto-immune</li> <li>• Lichen plan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymyosite / dermatomyosite</li> <li>• Périartérite noueuse</li> <li>• Syndrome de Behçet</li> <li>• Urticaire chronique</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Ulcère cornéen</li> </ul>

Compte tenu pour certaines de leur forte prévalence et de leurs implications possibles dans la prise en charge des patients, elles doivent être systématiquement recherchées, dès le diagnostic d'une infection virale C, et pour certaines, bénéficier d'un suivi spécifique au -delà de la guérison virologique (Cf. section « Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C »).

### ***L'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC après éradication virale C***

(Cf. section « Traitement de l'hépatite C : quels bénéfices ? »)

## L'hépatite C aiguë

### Données épidémiologiques

Une augmentation de l'incidence des hépatites aiguës C a été observée au cours de ces quinze dernières années dans de très nombreux pays occidentaux, principalement chez les HSH infectés par le VIH <sup>[30]</sup>. Cela a été aussi le cas en France, avec une incidence de 36 à 48/10 000/an lors de la période 2006-2007 <sup>[1]</sup>. Cette incidence dans la population est un peu moins élevée que dans d'autres pays, comme par exemple au Royaume Uni (1,38/100 personnes-années) <sup>[31]</sup>.

Cette augmentation est liée à des pratiques sexuelles particulièrement à risque (rapports anaux non protégés dans 90 % des cas, *fisting* dans 65 % des cas, et saignements durant les rapports dans 55 % des cas) et associées à l'usage de drogues de synthèse stimulantes dans 62 % des cas <sup>[1]</sup>.

De petites épidémies peuvent être observées, associées à des réseaux communautaires et des *clusters* phylogéniques spécifiques du VHC, souvent de génotype VHC 1 ou 4. De plus, un petit nombre de patients très transmetteurs est à l'origine de la plupart des cas d'hépatite C aiguë chez les HSH <sup>[31]</sup>.

Ces données épidémiologiques sont par ailleurs possiblement sous-évaluées. Il a été en effet observé dans une étude américaine une sous-estimation probable de l'incidence des cas d'hépatite C aiguë, liée notamment à une sous-notification, à une définition problématique des cas, ainsi qu'aux limites des tests diagnostiques sérologiques <sup>[32]</sup>. Ceci souligne l'importance d'une vigilance accrue.

### Circonstances de découverte et critères diagnostiques

Les circonstances devant faire évoquer la possibilité d'une hépatite C aiguë sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Quand penser à une hépatite C aiguë ?**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Systématiquement (tous les 6 mois) en cas de connaissance de pratiques à risque<ul style="list-style-type: none"><li>○ usage de drogues par voie intraveineuse ou intranasale ou intrarectale avec partage de matériel</li><li>○ hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, avec pratiques à haut risque :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ rapports anaux non protégés</li><li>▪ <i>fisting</i> et/ou saignement lors des rapports</li><li>▪ utilisation de drogues de synthèse stimulantes</li></ul></li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ponctuellement devant :<ul style="list-style-type: none"><li>○ une prise de risque (<i>Cf. supra</i>)</li><li>○ un ictère</li><li>○ un diagnostic d'IST</li><li>○ une élévation des transaminases</li></ul></li></ul>

Lors de l'étude HEPAIG (2006-2007), les circonstances ayant conduit au diagnostic étaient un contrôle sérologique systématique dans 21,2 % des cas, une élévation des transaminases dans 77,5 %, l'existence de conduites sexuelles à risque dans 33,7 % des cas, et/ou la présence d'un ictère dans 11,2 % des cas. Il était aussi noté une IST concomitante dans 36,2 % des cas <sup>[1]</sup>.

Le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté en pratique en présence de l'un des deux critères majeurs habituels <sup>[33]</sup> ou à défaut en présence d'un critère alternatif (Cf. tableau 2).

**Tableau 2 : Comment faire le diagnostic d'hépatite C aiguë ?**

<p><b>Diagnostic de certitude (= critères majeurs)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-VHC positifs alors qu'anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents, <b>ou</b></li> <li>• CV VHC positive, alors que CV VHC négative ou anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents <b>ou</b></li> <li>• Antigène VHC positif <sup>a</sup> (lorsque disponible), alors que antigène VHC ou CV VHC ou anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents</li> </ul>
<p><b>Diagnostic probable (= critères alternatifs)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CV VHC positive ou antigène VHC positif <sup>a</sup>, <b>et</b></li> <li>• augmentation des ALAT <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 10 LSN, ou</li> <li>○ &gt; 5 LSN avec ALAT normales dans les 6 mois précédents, ou</li> <li>○ &gt; x 3,5 la valeur habituelle si ALAT précédentes élevées,</li> </ul> </li> <li>• <b>et</b> en l'absence d'autre cause d'hépatite (autres hépatites virales, syphilis, hépatite médicamenteuse, toxique, notamment)... <sup>c</sup></li> </ul>

LSN : limite supérieure de la normale ; ALAT : alanine aminotransférase

<sup>a</sup> antigène du core VHC qui a des performances diagnostiques (sensibilité de 100 % et spécificité de 97,96 %) comparables à la PCR ARN VHC dans l'hépatite C aiguë <sup>[34]</sup>. Les tests d'avidité ou la cinétique des IgG anti-VHC pourraient aider également au diagnostic d'hépatite C aiguë <sup>[35, 36]</sup>.

<sup>b</sup> des cas d'hépatite C aiguë avec transaminases peu élevées voire normales ont cependant été rapportés, en rapport avec une virémie fluctuante <sup>[9, 37]</sup>.

<sup>c</sup> la mise en évidence d'une autre cause d'hépatite aiguë ne doit pas conduire à automatiquement exclure la possibilité d'une hépatite C aiguë, au risque réel de manquer le diagnostic d'hépatite C aiguë associée <sup>[32]</sup>.

## Histoire naturelle de l'hépatite C aiguë

La charge virale VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, mais le délai médian de positivation de la sérologie est de 10 à 12 semaines <sup>[38, 39]</sup> chez les PVVIH, avec 2 à 5 % qui restent avec des anticorps anti-VHC négatifs à 1 an <sup>[38, 39]</sup>.

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH sont plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH <sup>[7]</sup>, de 11 à 32 % <sup>[8-13]</sup>. Le principal facteur associé à la guérison spontanée est le polymorphisme CC de l'IL28B, particulièrement, en cas d'infection par un génotype 1 ou 4 <sup>[40, 41]</sup>. D'autres facteurs ont été inconstamment retrouvés : âge, genre féminin, contamination sexuelle, origine non-africaine, co-infection VHB, pic élevé d'ALAT, taux élevé de CD4 <sup>[9]</sup>, traitement antirétroviral en cours <sup>[7]</sup>.

Les taux d'ARN du VHC sont comparables durant les 3 premiers mois entre les patients qui vont éradiquer spontanément leur VHC et ceux qui vont évoluer vers la chronicité, alors qu'il existe une différence significative au 5<sup>ème</sup> mois [42]. Cependant, la décroissance de la charge virale, voire sa négativation transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique spontanée, en l'absence d'un contrôle négatif de la virémie à distance (au moins 3 mois après la dernière charge virale VHC négative).

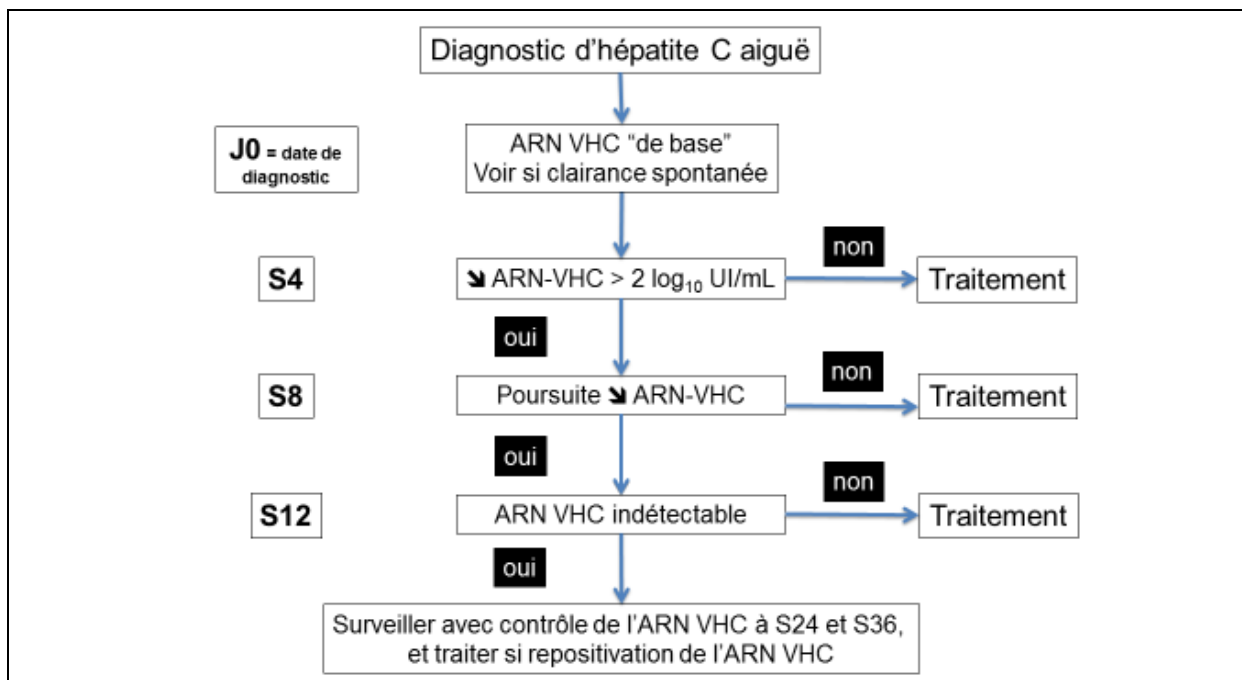
### Conduite à tenir devant une hépatite C aiguë

D'un côté, il ne faut pas manquer la possibilité d'une éradication spontanée, sachant qu'il n'y a pas de perte de chance en terme de taux de guérison sous AVD en cas de traitement différé au-delà de 6 mois après la date de contamination présumée, contrairement à ce qui était observé après bithérapie par Peg-interféron et ribavirine [43].

D'un autre côté, il est possible qu'un traitement plus court que les 8 à 12 semaines prescrites à la phase chronique puisse être efficace (avec un gain économique). De plus, il pourrait exister un intérêt épidémiologique en cassant la chaîne de transmission, avec de fait une réduction de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C, pour tendre au final vers l'extinction de l'épidémie (approche de type TasP) [31].

Au final, l'attitude recommandée dans l'algorithme ci-dessous (Cf. figure 1) prend en compte la possibilité d'une éradication spontanée, tout en promouvant un traitement précoce si celle-ci est hautement improbable, *a fortiori* quand la personne présente un haut risque de contamination de partenaires. En cas de difficulté à établir la date de contamination, c'est alors la date de diagnostic qui est retenue comme point de départ du suivi.

Figure 1 : Conduite à tenir devant une hépatite C aiguë



Dans tous les cas, il convient d'informer le patient du risque de recontamination et de délivrer des messages de prévention et d'alerte (*Cf. infra*).

### Modalités thérapeutiques

A ce jour, quatre associations d'antiviraux directs (AVD) ont été évaluées dans le cadre du traitement de l'hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH : telaprevir + peg-Interferon + ribavirine, boceprevir + peg-Interferon + ribavirine, sofosbuvir + ribavirine, sofosbuvir + ledipasvir. Le **tableau 3** ci-dessous rapporte les principales caractéristiques des essais thérapeutiques avec AVD par voie orale.

**Tableau 3 : Traitement oral par AVD de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH : essais thérapeutiques directs (juin 2016)**

Nom de l'essai	Référence	Combinaison AVDs	Génotype VHC	Durée de traitement	SVR12
SWIFT-C	[44]	SOF+RBV	Tout	8	<i>En cours</i>
		SOF+RBV	Tout	12	59 %
DARE-C III	[45]	SOF+RBV	Tout	6	26 %
GS-US-337-1612	[46]	SOF+LDV	1+4	6	76 %
Etude pilote	[47]	SOF+RBV	1	12	92 %

AVD : antiviral direct ; BOC : boceprevir ; LDV : ledipasvir ; RBV : ribavirine ; SOF : sofosbuvir ; TPV : telaprevir

Compte tenu des résultats de ces quelques essais, et des études de modélisation sur l'impact d'un traitement précoce et à large échelle des patients appartenant à un groupe à haut risque d'infection et de réinfection<sup>[31]</sup>, il est recommandé de traiter les patients avec hépatite C aiguë :

- selon les modalités de traitement des PVVIH non cirrhotiques avec hépatite C chronique, sans réduction de durée, en l'attente de données complémentaires des essais en cours ou à venir (*Cf. section « traitement de l'hépatite C chronique »*)
- sans toutefois utiliser la bithérapie sofosbuvir + ribavirine, compte tenu des taux de RVS insuffisants sous cette association (*Cf. tableau 3*).

### Suivi après éradication virale C

Il existe un risque important de recontamination après traitement d'une hépatite C aiguë, essentiellement chez les HSH, lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque (*Cf. supra*). Des méta-analyses d'études internationales ont montré que l'incidence globale de réinfection est de 1,34 à 12/100 personnes-années<sup>[48, 49]</sup>, avec un taux de 15 % à 5 ans<sup>[50]</sup>, voire 16 à 21 % à 3 ans dans certaines capitales européennes<sup>[51, 52]</sup>. Le taux de réinfection après un traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux<sup>[48]</sup>.

Le taux de réinfection chez les personnes usagères de drogues par voie intraveineuse semble plus faible (1,2/100 personnes-années en Espagne <sup>[53]</sup>). Il tend à diminuer ces dernières années, notamment en Suisse, probablement du fait des mesures de prévention, de dépistage plus rapide et élargi, et de l'amélioration de l'accès au traitement anti-VHC et de son efficacité <sup>[13]</sup>. Le risque de réinfection est là encore lié à la persistance de pratiques à risque.

De ce fait, il est recommandé (**tableau 4**) de délivrer et renforcer les messages de prévention et d'alerte sur les dangers de l'usage de drogues (Chem-sex, SLAM) en parallèle du traitement d'un premier épisode d'hépatite C aiguë. Il est aussi recommandé de rechercher et favoriser en parallèle le dépistage et le traitement éventuel de partenaires, et enfin de maintenir un suivi après succès de ce traitement (tableau).

En cas de recontamination, le groupe d'experts recommande de retraiter le nouvel épisode comme toute hépatite C aiguë, notamment pour contribuer à casser la chaîne de transmission, tout en renouvelant les mesures de prévention et de dépistage. Le groupe recommande également la réalisation d'études d'intervention, ciblées sur ces groupes à risque, ayant pour but de démontrer quelles mesures de réduction des risques sont efficaces pour diminuer le risque de recontamination (Cf. sections « Situations particulières – Usagers de drogues » et « Situations particulières – HSH »).

**Tableau 4 : Quel suivi après succès du traitement d'une hépatite C aiguë ?**

<ul style="list-style-type: none"><li>➔ messages de prévention (pratiques à risque, addictologie si usage de drogues, alcoologie si besoin, ...)</li><li>➔ dépistage des partenaires connus</li><li>➔ vaccinations anti-VHA et anti-VHB avec schémas renforcés</li><li>➔ suivi au long cours avec surveillance biologique régulière (ALT et PCR ARN VHC semestrielle), avec dépistage des recontaminations et autres IST</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>En cas de recontamination :</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ gestion diagnostique et thérapeutique comme pour un premier épisode d'hépatite C aiguë</li><li>○ renforcement des messages/mesures de prévention (incluant information sur le risque de contaminer autrui) – programme d'éducation à la santé</li></ul></li></ul>



## Diagnostic sérologique et virologique

Toute PVVIH doit être dépistée pour le VHC avec un test ELISA de dernière génération. Il faut reconstrôler le statut sérologique des patients évalués en 1990-1991 par les tests ELISA de première génération. De plus, il faut maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste (en particulier les HSH, les usagers de drogue intraveineux, les détenus).

En cas de sérologie de l'hépatite C positive confirmée, seule la présence d'une virémie VHC témoigne d'une réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique. L'utilisation des techniques de PCR en temps réel pour le suivi de la charge virale VHC au décours du traitement de l'hépatite C est recommandée car ces techniques ont une très bonne sensibilité (12 – 15 UI/ml).

La détermination du génotype du VHC avec détermination du sous-type viral (en particulier le sous-type 1a ou 1b) se fait en pratique courante par des techniques d'amplification par RT-PCR de différentes régions du génome viral (capside ou NS5B), puis de leur séquençage. En cas de résultat ancien d'un génotypage obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, il est recommandé, dans la perspective d'un traitement antiviral, de prescrire un nouveau génotypage à partir des régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus.

## Bilan initial de l'hépatite chronique C

### *Bilan minimal de première intention (tableau 1)*

**Tableau 1 : bilan initial de l'hépatite chronique C chez le patient infecté par le VIH**

Interrogatoire notamment ciblé sur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'ancienneté présumée de contamination du VHC</li> <li>- la quantification de la consommation journalière d'alcool et de tabac</li> <li>- la quantification de la consommation journalière de cannabis</li> <li>- les prises médicamenteuses</li> </ul>
Examen physique complet à la recherche notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire</li> <li>- d'un syndrome métabolique associé (IMC, HTA, tour de taille)</li> <li>- de manifestations extra hépatiques de cryoglobulinémie</li> </ul>
Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie (un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions hépatiques, parfois sévères)</li> <li>- Numération formule sanguine, plaquettes</li> <li>- Taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamine K ou diminution du TP)</li> <li>- Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs (notamment pour vacciner si absence de marqueur sérologique et de protection)</li> <li>- IgG anti-VHA (pour vacciner en l'absence de protection)</li> <li>- Alpha-foetoprotéine (si fibrose F3/F4)</li> <li>- Bilan lipidique, glycémie, HbA1c, ferritinémie, coefficient de saturation, test de HOMA (insulinémie et glycémie à jeun)</li> <li>- Recherche d'atteintes systémiques liées au VHC (Syndrome VHC) selon éléments d'orientation : TSH, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des gamma globulines, cryoglobulines, anticorps anti-nucléaires, anti muscle lisse, anti LKM. (Cf. section « manifestations extrahépatiques »)</li> <li>- Recherche d'une protéinurie</li> </ul>
Examens complémentaires non biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Échographie doppler abdominal</li> <li>- S'il existe une cirrhose ou si le résultat de l'élastométrie est <math>\geq 20</math> kPa ou les plaquettes <math>&lt; 150\ 000/\text{mm}^3</math> : endoscopie digestive haute (recherche de signes d'hypertension portale) (Cf. section « Cirrhose »).</li> </ul>
Évaluation de l'atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- par méthodes non invasives : élastométrie impulsionnelle en première intention à la recherche d'une maladie hépatique chronique avancée (F3, F4).</li> <li>- La PBH ne sera discutée que lorsqu'une comorbidité sera recherchée (maladie vasculaire, stéatohépatite...)</li> </ul>

La possibilité d'initier un traitement anti VHC par une association d'AVD à tout patient infecté par le VIH, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique, modifie de fait l'objectif de l'évaluation de l'atteinte hépatique. Si cette évaluation reste indispensable pour tout patient, elle n'a plus d'intérêt pour permettre l'accès au traitement et son seul objectif est de dépister une atteinte hépatique sévère ou une cirrhose (F3, F4) qui justifieront la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.

### *Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose*

L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan®) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective et quantitative la dureté du foie, elle-même corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique entre 80 et 97 % pour la détermination des différents degrés de fibrose (tableau 2), cette performance étant particulièrement bonne pour le diagnostic de cirrhose (VPP : 88 %, VPN : 96 %). Cette méthode, validée chez les patients co-infectés, permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique <sup>[54-56]</sup>. Les limites

techniques de cet examen sont résumées dans le **tableau 2**. Les autres techniques d'évaluation de l'élastométrie ont été insuffisamment ou non évaluées chez les PVVIH.

**Tableau 2 : Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives**

Test	Fibrose (Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [95 % CI]	Réf.
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0.64 [0.58 ; 0.70]	[57]
	F4	0,75	32 %	97 %	0.81 [0.76 ; 0.85]	[57]
FibroMetre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0.70 [0.64 ; 0.76]	[57]
	F4	-	-	-	0.84 [0.78 ; 0.88]	[57]
Hepascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0.69 [0.63 ; 0.74]	[57]
	F4	0,84	18 %	98 %	0.83 [0.78 ; 0.88]	[57]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0.93 [0.85 ; 1.00]	[58]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0.97 [0.94 ; 1.00]	[59]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés. Trois scores (le Fibromètre®, l'Hépascore et le Fibrotest®) ont une performance diagnostique supérieure [57]. Des déviations fortes d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse liée à l'atazanavir, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test biochimique (Cf. tableau 3). De plus, ces scores n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë, de cytolysse médicamenteuse importante, d'augmentation importante des gamma-GT liée aux traitements ou d'hyperplasie nodulaire régénérative.

**Tableau 3 : Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose**

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC &gt; 28 kg/m<sup>2</sup> (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou &lt; 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Sur les résultats, IQR/MDH &gt; 0,3, témoin d'une variabilité excessive</li> <li>• Hépatite aiguë</li> <li>• Grossesse</li> </ul>
Fibrotest®* Fibromètre® Hépascore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests</li> <li>• Syndrome ou maladie inflammatoire</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir</li> <li>• Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse</li> <li>• Hépatite aiguë</li> </ul>
PBH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille biopsie &lt; 15 mm</li> <li>• Nombre espaces portes &lt; 10</li> </ul>

IQR : interquartile range ; MDH: médiane des mesures hépatiques

## **La ponction biopsie hépatique (PBH)**

Dans le contexte de la co-infection et plus généralement de l'infection VIH, la PBH est très rarement justifiée. Son intérêt est de permettre la mise en évidence d'autres lésions et de permettre le diagnostic de certaines comorbidités :

- une stéatose (stéato-hépatite due au VHC lui-même et/ou favorisée par les dyslipidémies ou le surpoids, ou stéatose liée aux traitements antirétroviraux) ;
- une toxicité médicamenteuse (en particulier des lésions de cytopathie mitochondriale) ;
- des lésions secondaires à la prise d'alcool ou de drogues ;
- des atypies cellulaires en faveur d'un carcinome hépatocellulaire ;
- plus rarement, des signes en faveur d'infections opportunistes (analyses spécifiques en virologie, bactériologie, voire mycologie).

La PBH peut être réalisée au cours d'une brève hospitalisation, ou en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 min d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles). Elle sera réalisée le plus souvent par voie transpariétale, après repérage échographique mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite. Une prémédication appropriée, voire une anesthésie générale rapide, augmente beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 % des patients, et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000. Les limites de la PBH sont illustrées dans le tableau 3. La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score Métavir composé de 4 grades d'activité (A0 à A3) et de 5 stades de fibrose (F0 à F4).

## **En pratique**

- l'évaluation de la fibrose reposera sur les méthodes non invasives de fibrose avec l'utilisation en première intention du Fibroscan® en raison de sa performance diagnostique pour le diagnostic de cirrhose et son accessibilité. Il est recommandé de s'assurer de sa qualité et de sa cohérence avec le contexte et l'examen clinique.
- S'il existe une cohérence entre le résultat du test et les paramètres clinico-biologiques du patient, il n'est pas nécessaire de réaliser deux tests d'évaluation de la fibrose. Dans le cas contraire, un score biochimique peut alors être réalisé, toujours en s'assurant de sa qualité et de l'absence de facteurs pouvant faussement impacter sur le résultat du score.
- Si plusieurs tests sont réalisés et qu'il existe une discordance non explicable par les conditions de réalisations, les paramètres biologiques ou une pathologie associée, il n'est pas indispensable de réaliser une biopsie hépatique : le résultat le plus péjoratif sera préférentiellement pris en compte pour décider de la conduite à tenir et de la surveillance.

- Dans ce contexte, la PBH ne sera envisagée que s'il existe un doute sur une comorbidité hépatique associée (NASH, maladie de surcharge, hépatite auto-immune), et dans ce dernier cas le bilan comportera, avant de réaliser la biopsie :
  - la recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-mitochondrie;
  - le coefficient de saturation de la transferrine, la cuprémie, la céruléoplasmine, la cuprurie et l'alpha-1 antitrypsine, s'ils n'ont jamais été réalisés auparavant, particulièrement chez sujet jeune ;
  - une IRM avec évaluation de la stéatose hépatique.

Le Fibroscan®, le Fibrotest® et le Fibromètre sont remboursés dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite chronique, à raison d'un test par an et par patient (avec une part qui reste parfois à la charge du patient pour le Fibrotest®). Le Fibroscan® est aussi remboursé chez les patients co-infectés VIH-VHC.

## Bilan pré-thérapeutique

Parallèlement au bilan initial qui a pour but d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie et de rechercher des manifestations systémiques et des comorbidités, un certain nombre d'examen sont nécessaires avant d'initier le traitement antiviral :

- la charge virale VHC dont le niveau peut dans certaines situations impacter la durée de traitement
- le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstrôler si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante ou par sérotypage, par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus (*Cf.* section « place de la virologie »), ainsi que dans toutes les situations où le résultat du génotypage n'est disponible que dans des retranscriptions ou des courriers.
- L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (clairance de la créatinine, MDRD). Un débit de filtration inférieur à 30 ml/mn ne permet pas l'utilisation de certains antiviraux.
- Une évaluation cardio-vasculaire comportant au minimum un ECG et un avis spécialisé à la recherche d'une cardiopathie sous-jacente, d'un trouble du rythme ou de conduction si le patient a plus de 50 ans ou en cas de facteur de risque.

## Place de la virologie

### *Analyses virologiques à réaliser avant traitement par AVD*

- La charge virale VHC (technique ayant une sensibilité d'au moins 15 UI/ml)
- Le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstrôler si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante (notamment Innolipa 5'NC), par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B (technique de référence = séquençage sanger NS5B) ou d'autres régions codantes du virus.
- L'analyse des résistances uniquement chez les patients en échec de traitement par un AVD (Cf. section « Les échecs de traitement »).

### *Surveillance virologique sous traitement anti-VHC*

Un test de détection sensible (< 15 UI/ml), idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique du traitement. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. Il est important de souligner qu'en cas d'utilisation du test de Abbott diagnostics®, un résultat faiblement positif de ce test en fin de traitement ne doit pas conduire à une interprétation d'échec (détection probable de particules non infectieuses) et ne doit pas conduire à une prolongation du traitement.

La surveillance virologique chez les patients (initialement naïfs ou prétraités par AVD) repose sur le dosage de l'ARN VHC :

- le jour du début du traitement (J0),
- deux semaines après le début du traitement (S2), pour s'assurer de la bonne observance du traitement,
- en fin de traitement, pour permettre de différencier les éventuels non répondeurs des éventuels rechuteurs,
- 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), pour définir une guérison virologique (réponse virologique soutenue),
- et 48 semaines après l'arrêt du traitement, pour détecter les très rares rechutes tardives et/ou les réinfections éventuelles.

En cas de suspicion d'inobservance, des PCR ARN VHC quantitatives peuvent être réalisés à un rythme mensuel sous traitement. Les PCR ARN VHC quantitatives réalisées en cours de traitement ou à la fin du traitement n'influencent pas la décision de poursuite ou d'arrêt du traitement, ni ne permettent d'ajuster sa durée.

### *Analyses virologiques en cas d'échec à un traitement par AVD*

En cas d'échec pendant ou après un traitement incluant des AVD, la recherche de mutations de résistance du VHC dans la région NS5A dans les positions : 24, 28, 30, 31, 32, 38, 58, 72, 93 devra



être envisagée lors de la survenue de cet échec et au plus près du re-traitement par AVD. Le seuil de détection des mutations doit être précisé sur les comptes rendus, les méthodes actuellement disponibles n'étant ni standardisées ni commercialisées (des trousseaux sont en cours d'enregistrement). Elles doivent être réalisées dans les laboratoires de référence (Cf. section « Les échecs de traitement »).

Seule la présence de résistance du VHC dans la région NS5A est susceptible d'impacter la réponse aux traitements anti-VHC actuels incluant un anti-NS5A. La présence de telles mutations avec haut niveau de résistance chez des patients cirrhotiques/prétraités/infectés par un génotype 1a, doit conduire à privilégier des options thérapeutiques sans anti-NS5A, ou avec au moins deux agents anti-VHC actifs en plus de l'anti NS5A.

La présence d'une résistance du VHC dans la région NS3/4A ou NS5B ne doit pas conduire à modifier les recommandations actuelles de traitement (Cf. section « Les échecs de traitement »).

## Place de la pharmacologie

Le dosage pharmacologique des AVD n'est actuellement pas recommandé de manière systématique en pratique courante, du fait des taux de réponses élevés et des bons profils de tolérance observés avec les traitements par AVD, et en l'absence de données validant leur utilisation.

En revanche, la réalisation de dosages pharmacologiques des AVD doit être envisagée dans les situations difficiles, en particulier en cas d'antécédent d'échec à un premier traitement par AVD, en cas de cirrhose Child B ou C, d'interactions médicamenteuses, ou chez les hémodialysés. Dans tous les cas, l'avis d'un pharmacologue - idéalement dans le cadre d'une RCP - doit être sollicité.

## Traitement antirétroviral et hépatite chronique C

Le choix d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC répond aussi, en plus des impératifs habituels, à des considérations spécifiques prenant en compte l'histoire naturelle de l'infection VHC et les différentes stratégies de son traitement.

### *Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C*

L'instauration d'une multi-thérapie antirétrovirale efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique et une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique. Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a cependant d'effet propre sur la réplication du VHC. Les cellules étoilées du foie étant stimulées par la gp120 du VIH *via* les CCR5 qu'elles expriment, l'intérêt des anti-CCR5 pour

ralentir la progression de la fibrose un moment évoqué n'a pas été confirmé et ne doit pas conduire à une utilisation préférentielle de cette classe thérapeutique.

### ***Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux***

L'altération de la fonction hépatique peut affecter la métabolisation de certains antirétroviraux :

- Les INNTI, les IP, le maraviroc et l'elvitégravir/cobicistat sont essentiellement métabolisés par le foie via les cytochromes P450 (CYP450).
- Le raltégravir est métabolisé au niveau hépatique par glucuroconjugaison hépatique via l'UGT1-A1 (évitant ainsi la voie des CYP450). Le dolutégravir est également métabolisé par l'UGT-1A1 à plus de 85 % mais une voie minoritaire par le CYP3A existe.

Ces antirétroviraux (IP, INNTI, INI et maraviroc) peuvent donc voir leurs propriétés pharmacocinétiques significativement modifiées en cas de cirrhose. De manière générale, les données en cas d'insuffisance hépatique minime à modérée rapportent des augmentations pas ou peu significatives de l'exposition, ne nécessitant pas le plus souvent d'adaptation de posologie. Cependant, la prudence reste recommandée si l'insuffisance hépatique est modérée (Child A ou B) (car les études sont conduites chez le sujet non VIH). En revanche, il n'y pas de données chez l'insuffisant hépatique sévère (Child C) sauf quelques exceptions (ex. : fosamprénavir), conduisant majoritairement à une utilisation non recommandée.

Parmi les autres antirétroviraux, les INTI ne sont pas métabolisés par le foie, à l'exception de l'abacavir qui est métabolisé par l'alcool deshydrogénase (ADH) au niveau hépatique (possible augmentation des concentrations plasmatiques d'abacavir en cas de consommation excessive d'alcool). L'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique.

Les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont que rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les contre-indications éventuelles peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité, mais aussi à l'absence de données, en particulier pour les médicaments les plus récents.

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et des tests hépatiques doivent être réalisés, plus particulièrement chez les patients cirrhotiques et/ou en cas d'utilisation de molécules à métabolisme hépatique, même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre les concentrations plasmatiques et le risque toxique.

### ***Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux***

Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester leur efficacité attendue et non leur risque hépatotoxique éventuel. Une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 % des patients co-infectés en fonction des études, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés par le VIH.

L'hépatotoxicité peut être liée :

- à des modifications pharmacologiques, notamment en cas de cirrhose (toxicité intrinsèque dose dépendante) ;
- à un mécanisme immuno-allergique en particulier avec les INNTI, surtout de première génération, et l'abacavir ;
- à une hyperplasie nodulaire régénérative (avec la didanosine) et ou un déficit en protéine S;
- à une stéato-hépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec certains INTI) ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) ;
- à une restauration immunitaire, avec tous les traitements antirétroviraux, a fortiori en cas d'immunodépression pré-thérapeutique avancée.

Le risque d'hépatotoxicité varie selon les classes d'antirétroviraux. Il est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP qu'avec les INTI, les INI ou les anti-CCR5. L'utilisation d'un IP boosté par le ritonavir (IP/r) ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble plus faible avec le raltégravir et avec l'enfuvirtide, et ne semble pas non plus majoré avec le maraviroc.

Ce risque peut également varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux (*Cf. tableau 1*). Ainsi parmi les IP, il est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC.

**Tableau 1 : Fréquence des anomalies biologiques hépatiques selon les différents traitements antirétroviraux**

Médicaments anti-rétroviraux		↑ ALAT grade 3 – 4 <sup>1</sup>	% maximum d'anomalies biologiques hépatiques <sup>2</sup>	% maximum d'hépatites aiguës <sup>3</sup>	↑ ALAT grade 3 – 4 d'après Livertox <sup>®4</sup>
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Abacavir	6 %	3,4 %	0,7 %	6 %
	Didanosine	6 %	38,1 %	17 %	9 % <sup>5</sup>
	Emtricitabine	2 – 5 %	-	-	Pas de données
	Lamivudine	3,7 – 3,8 %	44 %	12,5 %	Pas de données
	Tenofovir	4 %	11,1 %	-	Pas de données
	Zidovudine	4,1 %	44 %	26,3 %	Pas de données
Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz	2 – 8 %	18,8 %	12,2 %	1 - 8 %
	Etravirine	2,6 %	-	3 %	2 - 3 %
	Nevirapine	5,3 – 14 %	47,1 %	37,5 %	4 - 20 %
	Rilpivirine	1,6 %	-	-	1 - 4 %
Inhibiteurs de protéase (IP)	Atazanavir	3 – 9 %	-	6 %	3 - 10 %
	Darunavir	5,6 – 6,9 %	-	0,5 %	3 - 10 %
	Fosamprenavir	4 – 8 %	-	7,7 %	3 - 10 %
	Indinavir	2,6 – 4,9 %	8 %	13 %	3 - 10 %
	Lopinavir	3 – 11 %	18,2 %	82 %	3 - 10 %
	Ritonavir	5,3 – 8,5 %	44 %	32,1 %	~15 % (dose thérapeutique)
	Tipranavir	9,7 %	-	11 %	3 - 10 %
Inhibiteur d'intégrase	Dolutegravir		-	-	2 - 5 % <sup>5</sup>
	Elvitegravir		-	1 % <sup>6</sup>	15 %
	Raltegravir	4 %	25 %	9 %	3 - 4 %
Inhibiteur d'entrée	Maraviroc	2,4 %	50 %	4,5 %	2.6 - 3.9 %
Inhibiteur de fusion	Enfuvirtide	5,4 – 6,2 %	-	-	% ≤ au bras contrôle

<sup>1</sup> > 5 LSN (limite supérieure de la normale) pour ALAT dans les études d'enregistrement de chaque médicament (d'après Jones & Nunez ; Semin Liver Dis 2012) ;

<sup>2</sup> 1,1 – 6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou ↑ 1,1 – 1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2 Mars 2013) ;

<sup>3</sup> > 6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou ↑ > 1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2 Mars 2013).

<sup>4</sup> > 5 LSN pour ALAT (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

<sup>5</sup> > 3 LSN pour ALAT (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

<sup>6</sup> dans au moins un essai clinique (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

## ***Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C***

Les interactions pharmacocinétiques entre les antirétroviraux et les antiviraux VHC (ribavirine et antiviraux d'action directe), conduites chez les volontaires sains, sont présentées dans le **tableau 2**.

A efficacité attendue équivalente, les options thérapeutiques anti-VHC sans interaction démontrée avec le traitement antirétroviral doivent être privilégiées.

En cas d'interactions attendues ou non étudiées, le traitement antirétroviral peut être modifié en privilégiant des molécules antirétrovirales n'ayant pas d'interaction significative avec les traitements anti-VHC (ex. : rilpivirine, raltégravir ou dolutégravir). Ceci n'est bien évidemment possible que si la modification n'implique pas de risque d'échappement virologique VIH, et suppose une analyse détaillée des antécédents d'échecs virologiques et de l'ensemble de mutations de résistance notifiées vis-à-vis des différents antirétroviraux, avant toute modification thérapeutique antirétrovirale.

Dans les situations où il existe des interactions multiples et où il n'est pas possible d'effectuer une optimisation du traitement anti-VIH, on peut recommander (Cf. tableau 2) :

- un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antirétroviraux et/ou antiviraux VHC,
- une adaptation de posologie des antirétroviraux et/ou des anti-VHC associé à un STP
- une surveillance clinique renforcée ou spécifique.

## ***Interactions entre traitements antirétroviraux, traitement de l'hépatite C et autres comédications***

Les PVVIH sont très fréquemment sous traitement au long cours autre qu'antirétroviral, et une attention toute particulière doit être portée sur le risque d'interactions entre ces comédications (par exemple hypolipémiants, traitements à visée neuropsychiatrique, traitements de substitution,...) et les AVD <sup>[60]</sup>.

Tableau 2 : Synthèse des associations possibles entre traitements antirétroviral et anti-VHC

Effet sur ARV	Effet sur anti-VHC	Ribavirine (RBV)	Saméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)	Grazoprévir (GZR) / Elbasvir (EBR)	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) / Dasabuvir (DSB) - 3D
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée
	Didanosine (ddI)	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible STP + surveillance rénale. Éviter si clairance < 60 ml/min	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Tenofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible (10 mg)	Possible (10 mg)
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Nevirapine (NVP)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Etravirine (ETR)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Déconseillée	Déconseillée
Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible STP RPV++ + surveillance ECG	Possible STP RPV++ + surveillance ECG	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Atazanavir (ATV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible STP ATV + risque augmenté d'ictère	Possible STP ATV + surveillance bilirubine	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Darunavir (DRV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Lopinavir (LPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Fosamprenavir (FPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Tipranavir (TPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Elvitegravir/Cobicistat (EVC/C)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible MVC 150mg bid + STP
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

Légende : STP = suivi thérapeutique pharmacologique

Possible	Association possible basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significative ou la nécessité d'un ajustement de dose valide. Dans l'hypothèse ou aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolisme et transporteur) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.
Possible si STP +/- surveillance clinique et/ou biologique spécifique	Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de STP (± adaptation de posologie) ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.
Déconseillée	Association Déconseillée en l'absence d'étude ou basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des résultats délétères.
Contre-indiquée	Association contre-indiquée.



## Traitement de l'hépatite chronique C : quels bénéfices ?

### *Bénéfice individuel*

Chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC, la guérison de l'hépatite C apporte non seulement les bénéfices observables chez les patients mono-infectés, mais en plus réduit drastiquement les effets de l'interaction entre les deux virus.

Après la guérison de l'hépatite C, les patients co-infectés bénéficient d'une amélioration de la fonction hépatique avec une réduction de la fibrose<sup>[61]</sup> et même de la cirrhose. Elle s'associe aussi à une diminution du risque d'atteintes extra-hépatiques (diabète, maladies cardiovasculaires<sup>[62]</sup>, cancers) associées à l'inflammation systémique (Cf. section « Histoire naturelle »).

Une méta-analyse récente a montré que la guérison de l'hépatite C réduisait significativement la mortalité chez les personnes co-infectées VIH-VHC, qui devient ainsi inférieure à celle des patients mono-infectés cirrhotiques guéris (1.49 % vs 4.9 %) <sup>[63]</sup>. Cet impact positif sur la survie a été également observé dans la cohorte HEPAVIH<sup>[64]</sup>.

De plus, et au-delà de ces bénéfices somatiques, la guérison après traitement par AVD permet en général d'améliorer la santé perçue, la qualité de vie et de réduire la fatigue<sup>[65, 66]</sup>. Ceci s'accompagne également d'une augmentation de la productivité au travail<sup>[67]</sup>. Une enquête transversale de la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH (HEPAVIH-PSY) a montré que la guérison du VHC ne semblait pas modifier la distribution des troubles psychiatriques<sup>[68]</sup>. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans le cas de la guérison observée après traitement par AVD. Ils montrent cependant l'importance de la prise en charge de la dépression, d'autant plus que celle-ci permet de diminuer l'impact de la fatigue<sup>[69]</sup> toujours présente chez les PVVIH co-infectés longtemps après la guérison<sup>[70]</sup>.

### *Bénéfice collectif*

Au-delà des bénéfices individuels, l'accès universel aux AVD pourrait procurer des bénéfices, en termes de santé publique (à travers la réduction de la transmission du VHC), et économiques (diminution de l'utilisation des services, augmentation de la productivité).

De façon plus radicale que dans le cas du VIH, où les traitements antirétroviraux, en réduisant drastiquement la réplication du virus, diminuent le risque que la personne contaminée transmette le virus, l'éradication virale C élimine complètement le risque de transmission du VHC.

Une étude de modélisation conduite dans plusieurs pays a permis de montrer qu'une augmentation de 10 % du dépistage du VHC au sein des populations à risque, et l'éradication du VHC chez les personnes dépistées positives, pouvaient avoir un impact très important sur la dynamique de l'épidémie<sup>[71]</sup>. Des approches de modélisation mathématique montrent que pour des taux de prévalence de 50 % de l'infection, il est nécessaire de traiter au moins 54 usagers sur 1000 par an pour obtenir une réduction de la prévalence du VHC de 75 % en 15 ans<sup>[72]</sup>.

Chez les usagers de drogues, cette réduction devient plus importante si le traitement est inscrit dans un modèle de prévention combiné (accès aux programmes de réduction des risques et traitement de substitution) <sup>[73]</sup>. Cette modélisation montre également que l'accès universel pour les usagers de drogues (même pour ceux en stade F0) permet d'obtenir une diminution de la prévalence atteignant 12 % à 10 ans. Pour les HSH, une modélisation qui a utilisé les données du Royaume Uni a montré que le contrôle de l'épidémie chez les HSH avec comportements à risque est plus difficile, même avec un accès élargi aux AVD. Pour cette population, il semble que seule une combinaison des AVD avec des interventions comportementales permettrait d'avoir des réductions significatives de la prévalence dans ce groupe <sup>[31]</sup> (Cf. section « Situations particulières : HSH »).

### **Aspects médico-économiques**

Bien qu'aucune étude coût-efficacité relative au traitement de l'hépatite C chez les PVVIH n'existe en France, plusieurs études sur le sujet sont disponibles aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Ces études se concentrent principalement sur des patients au stade chronique et infectés par un VHC de génotype 1 voire 3. Elles modélisent les coûts et les bénéfices de différentes alternatives de traitements de l'hépatite C sur l'état de santé et la qualité de vie des patients. Cependant, ces études ne prennent pas en compte le bénéfice sociétal du traitement des patients en termes de réduction du risque de transmission et de baisse de l'incidence de l'hépatite C.

Les études disponibles comparent différents types de traitement à l'absence de traitement (Cf. tableau 1). Tous les types de traitement de l'hépatite C permettent une amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des patients et sont globalement coût-efficaces, que ce soit :

- l'utilisation de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine sur 12 ou 24 semaines (33 133 \$ / QALY - quality-adjusted life year, ou « année de vie pondérée par la qualité ») ;
- l'association ribavirine + sofosbuvir sur 24 semaines (59 694 \$ / QALY) ;
- ou une association fixe de sofosbuvir et de lédipasvir (29 760 \$ / QALY) <sup>[74]</sup>.

**Tableau 1 : Analyses coût-efficacité des traitements de l'hépatite C chez les PVVIH**

Traitement évalué	Comparateur	Type de patients	Pays	Coût / QALY	Coût-efficacité <sup>1</sup>	Source
<b>Comparaison traitement par AVD / non traitement</b>						
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (avec ou sans ribavirine) sur 12 ou 24 semaines	Non traitement	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	33 133 \$ / QALY	Coût-efficace	[74]
Ribavirine + sofosbuvir sur 24 semaines	Non traitement	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	59 694 \$ / QALY	Modérément coût-efficace	[74]
Association fixe sofosbuvir + ledipasvir	Non traitement	Patients naïfs VHC de génotype 1	Etats-Unis	29 760 \$ / QALY	Très coût-efficace	[74]
<b>Comparaison de différents types de traitement par AVD</b>						
Sofosbuvir + ribavirine	Bithérapie (interféron pégylé + ribavirine) avec passage à trithérapie (interféron pégylé + ribavirine + télaprévir) si échec	Patients naïfs infectés VHC de génotype 1	Etats-Unis	< 100 000 \$ / QALY si coût du traitement sans interféron inférieur à 109 000 \$	Modérément coût-efficace	[75]
Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines	Trithérapie interféron pégylé, ribavirine + sofosbuvir de 12 semaines, ou Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	Traitement évalué moins efficace et plus coûteux que le comparateur	Non coût-efficace	[74]
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Trithérapie interféron pégylé+ ribavirine + sofosbuvir	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	45 581 \$ / QALY	Coût-efficace	[74]
Sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Patients naïfs VHC de génotype 1	Etats-Unis	104 489 \$ / QALY	Non coût-efficace	[74]
Daclatasvir + sofosbuvir sur 12 semaines	Sofosbuvir + ribavirine sur 24 semaines	Patients naïfs VHC de génotypes 1 et 3	Royaume-Uni	Traitement évalué plus efficace et moins coûteux que le comparateur	Extrêmement coût-efficace	[76]

<sup>1</sup> Nous avons considéré un traitement comme extrêmement coût efficace lorsque le traitement est plus efficace et moins coûteux que le comparateur, très coût-efficace si son coût / QALY est inférieur à 30 000 €, coût-efficace si son coût par QALY est compris entre 30 000 et 50 000 €, et modérément coût-efficace si son coût par QALY est compris entre 50 000 et 100 000 €. Le traitement n'est pas coût-efficace si son coût par QALY est supérieur à 100 000 €. A titre de comparaison une intervention de santé est coût-efficace si son coût par QALY est inférieur à 100 000 \$ aux Etats-Unis et 30 000 £ au Royaume-Uni.

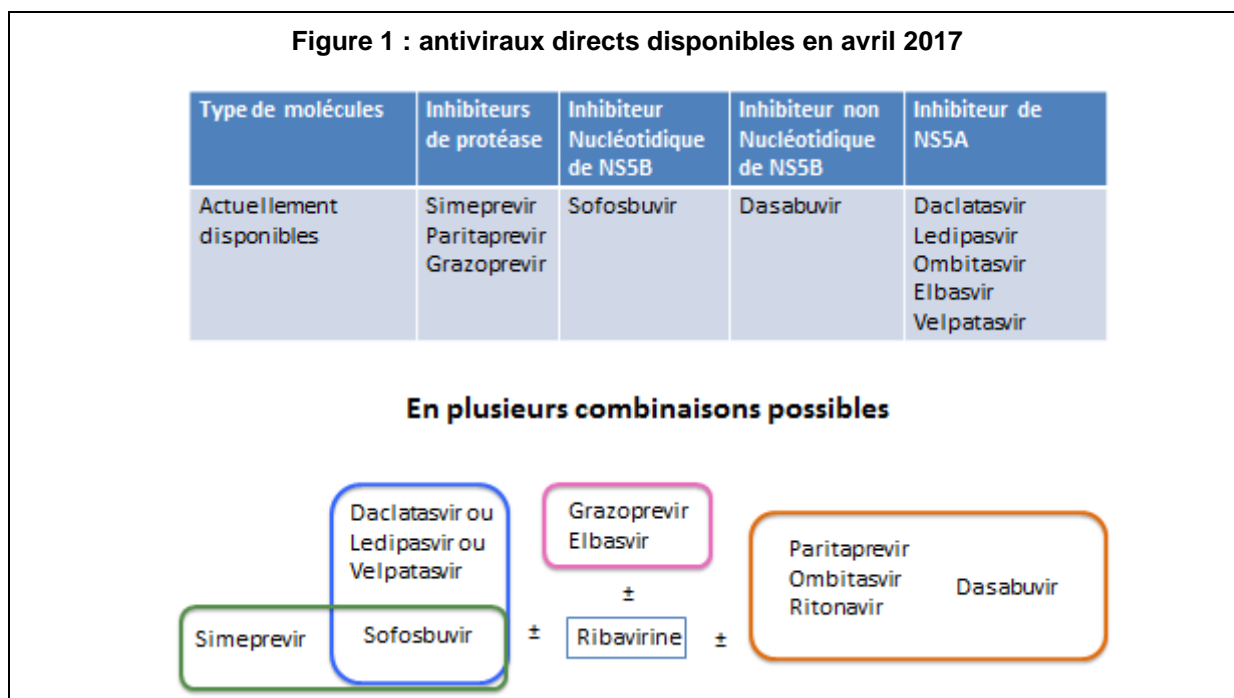
Les études disponibles dans la littérature permettent également de comparer différentes stratégies de traitement de l'hépatite C chez des PVVIH (Cf. tableau 1). Le ratio différentiel coût-efficacité d'une stratégie sans interféron (sofosbuvir + ribavirine) est inférieur à 100 000 \$ / QALY si le coût du traitement dans cette stratégie est inférieur à 109 000 \$<sup>[75]</sup>. Le traitement ribavirine + sofosbuvir de 24 semaines est quant à lui plus coûteux et moins efficace que la trithérapie interféron pégylé, ribavirine + sofosbuvir pendant 12 semaines ou la combinaison ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines<sup>[74]</sup>. Chez les patients co-infectés naïfs, un traitement sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines est plus efficace que la stratégie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine, mais présente un ratio coût-efficacité défavorable de 104 489 \$ / QALY<sup>[74]</sup>. Enfin, chez les PVVIH co-infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 et naïfs de traitement VHC, la stratégie daclatasvir + sofosbuvir pendant 12 semaines est moins coûteuse et plus efficace en termes de QALY que la stratégie sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines dans une étude britannique de 2015<sup>[76]</sup>.

Si ces différentes études informent quant à l'ordre de grandeur des ratios coût-efficacité des stratégies de traitement de l'hépatite C chez les PVVIH, elles ne permettent pas de distinguer les bénéfiques des traitements en fonction du stade d'avancement de l'hépatite C chez les patients co-infectés. Deux études françaises, non spécifiques aux patients co-infectés, fournissent cependant des éléments d'information. Par rapport aux traitements en vigueur en 2014, les stratégies de traitement incluant du sofosbuvir présentent des ratios coût-efficacité allant de 12 080 € / QALY pour le stade F4 à 40 000 € / QALY pour le stade F0 chez des patients mono-infectés et co-infectés<sup>[77]</sup>. Chez des patients mono-infectés par un VHC de génotype 1, et quel que soit le stade de fibrose, un traitement sans interféron incluant un AVD (avec ou sans ribavirine) présente un ratio coût-efficacité de 40 400 / QALY par rapport à un traitement sofosbuvir/simeprevir/interféron pégylé/ribavirine et de 88 330 € / QALY par rapport au standard de soin au moment de l'étude (trithérapie à base de télaprévir ou bocéprévir pour le génotype 1 et ou bithérapie interféron pégylé + ribavirine pour les autres génotypes)<sup>[78]</sup>.

Enfin et surtout, les résultats de toutes ces études sont à interpréter avec prudence pour la France où les prix des traitements sont différents. En effet, si les prix « officiels » pour les principaux traitements oscillent entre 28.000 et 76.000 euros pour une durée de 12 semaines, les prix réels - négociés entre institutions et firmes afin d'aider à atteindre les objectifs de santé publique tels que définis en France - ne sont pas connus.

## Traitement de l'hépatite chronique C : modalités

### Les traitements disponibles (Figure 1)



Depuis 2013, des molécules à mécanisme antiviral direct (AVD) ont été mises à disposition, d'abord en ATU puis en AMM et permettent d'obtenir plus de 90 % de guérison virologique chez les patients infectés par le VHC. Elles appartiennent à 3 classes différentes :

- les inhibiteurs de la NS5B : sofosbuvir et dasabuvir
- les inhibiteurs de la NS5A : daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir et velpatasvir
- les inhibiteurs de protéase ou NS3 : simeprevir, paritaprevir et grazoprevir.

Les combinaisons suivantes sont utilisées :

- sofosbuvir en association avec le simeprevir ou le daclatasvir ou le ledipasvir ou le velpatasvir
- paritaprevir et ombitasvir plus ou moins dasabuvir
- grazoprevir et elbasvir

Certaines de ces molécules sont utilisées en combinaison fixe :

- sofosbuvir et ledipasvir
- sofosbuvir et velpatasvir
- paritaprevir (et ritonavir) et ombitasvir
- grazoprevir et elbasvir.

Ces combinaisons sont prescrites pendant des durées variant de 8 à 24 semaines, parfois associées à la ribavirine. Le choix des combinaisons est guidé par le génotype, l'existence ou non d'une cirrhose, et le fait que le patient soit naïf ou en échec de traitement.

### **Les objectifs du traitement**

L'indication thérapeutique est reconnue par les associations savantes d'hépatologues et d'infectiologues chez tous les patients ayant une hépatite C au stade chronique et au stade aigu. Seuls les patients ayant une espérance de vie faible, en raison d'une pathologie indépendante de l'hépatite C, ne nécessitent pas d'instauration du traitement antiviral C.

Cette indication est argumentée par le fait que l'éradication virologique permet de diminuer les causes de morbidité et de mortalité liées au VHC :

- principalement l'évolution vers la cirrhose et ses complications graves (carcinome hépatocellulaire puis hypertension portale –ascite, varices oeso-gastriques ou ectopiques) et insuffisance hépatique (sepsis, encéphalopathie) ;
- les manifestations extra-hépatiques sévères néphrologiques, cutanées ou neurologiques, qui régressent d'autant plus qu'elles sont traitées précocement après leur apparition ;
- ainsi que la morbi-mortalité associée aux pathologies cardio-vasculaires, métaboliques et cancéreuses (Cf. section « Traitement de l'hépatite chronique C : quels bénéfices ? ») ;
- enfin, il a été montré que la qualité de vie dans toutes ses composantes s'améliorait après obtention d'une éradication virale.

### **Les particularités du traitement chez les PPVIH**

Les études réalisées par les firmes pharmaceutiques comme les études de vraie vie ont montré que les résultats d'efficacité et de tolérance étaient analogues entre les patients mono-infectés et les PPVIH : plus de 90 % de réponse virologique soutenue et un taux d'arrêt de traitement de l'ordre de 0 à 3,8 % (principalement pour effets secondaires).

Les spécificités des traitements par AVD chez les patients co infectés sont :

- la prise en charge des interactions médicamenteuses : celles-ci sont plus fréquentes avec les inhibiteurs de protéase puis avec les inhibiteurs de la NS5A, et moins fréquentes avec les inhibiteurs de la NS5B; elles doivent être recherchées avant le traitement et pendant toute la durée du traitement à l'aide de sites régulièrement actualisés et facilement accessibles ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr), [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)) (Cf. section « Traitement antirétroviral et hépatite chronique C ») ; de même, il faut tenir compte du risque d'interaction avec d'autres comédications, particulièrement fréquentes chez les PVVIH ;
- la nécessité du maintien du contrôle de l'infection par le VIH pendant et après le traitement antiviral C ;
- le dépistage des réinfections plus fréquentes chez certaines PVVIH que chez les personnes mono-infectées.



## Cadre réglementaire

### Historique de la disponibilité des AVD

Les AVD ont été mis à disposition initialement en ATU puis en AMM de façon progressive depuis fin 2013 selon le calendrier suivant, sans différence entre les patients mono-infectés ou co-infectés (Cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Historique de mise à disposition des AVDs**

Molécules	ATU nominative ou de cohorte	AMM	Mise à disposition
Sofosbuvir	Septembre 2013	Janvier 2014	Octobre 2014
Daclatasvir	Janvier 2014	Août 2014	Mai 2015
Simeprevir	Décembre 2013	Mai 2014	Mai 2015
Paritaprevir Ombitasvir Dasabuvir	Janvier 2015	Janvier 2015	Juin 2015
Ledipasvir	Novembre 2014	Novembre 2014	Mai 2015
Grazoprevir Elbasvir	Janvier 2015	Août 2016	Décembre 2016
Velpatasvir	-	Avril 2017	Avril 2017

Pour chaque molécule, les indications de traitement et de remboursement ont d'abord été similaires à celles de l'ATU (jusqu'à la parution au JO) et concernaient les patients ayant des lésions sévères sans alternative thérapeutique : maladie hépatique à un stade avancé (F3 ou F4 en score Métavir), manifestations extra-hépatiques sévères et, à l'exception des combinaisons comprenant du paritaprevir-ombitasvir, les patients en attente d'une transplantation rénale ou hépatique ou en attente de greffe.

Après la parution au JO (dès octobre 2014 pour le sofosbuvir), l'accès à un traitement remboursé a été accessible à toutes les PVVIH, alors qu'il restait réservé aux patients ayant des lésions de fibrose moyennes à sévères jusqu'au stade de cirrhose (F2 sévère, F3 et F4) chez les personnes mono-infectées (sauf en cas de lymphome et/ou de cryoglobulinémie mixte (II ou III) systémique et symptomatique).

A la suite de la réunion de Mai 2016, les pouvoirs publics ont souhaité élargir l'indication du traitement à tous les malades atteints d'hépatite C conformément aux souhaits de toutes les sociétés savantes. Cette volonté a également été confirmée par la Haute Autorité de santé dans son rapport du 9 décembre 2016.

### Aspects réglementaires de l'accès aux AVD

Néanmoins, cet accès a été soumis depuis novembre 2014, pour les PVVIH comme pour les personnes mono-infectées par le VHC, à la validation préalable par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'un centre agréé par l'Agence Régionale de Santé et le ministère. La RCP

permet la traçabilité des prescriptions d'AVDs, qui restent à prescription et à délivrance hospitalière (sous réserve que la feuille de RCP validée soit jointe à la prescription).

Si cette validation préalable par RCP n'est plus systématiquement obligatoire pour tous les patients en 2017, elle le reste pour les PVVIH (du fait notamment de la plus grande fréquence de comorbidités et d'interactions médicamenteuses potentielles).

### **Choix du schéma thérapeutique (figures 2 à 4)**

Le choix du traitement est guidé par :

- le génotype,
- l'existence ou non d'une cirrhose (et de son caractère compensé ou décompensé),
- le fait que le patient soit naïf ou en échec et du type de traitement inefficace.

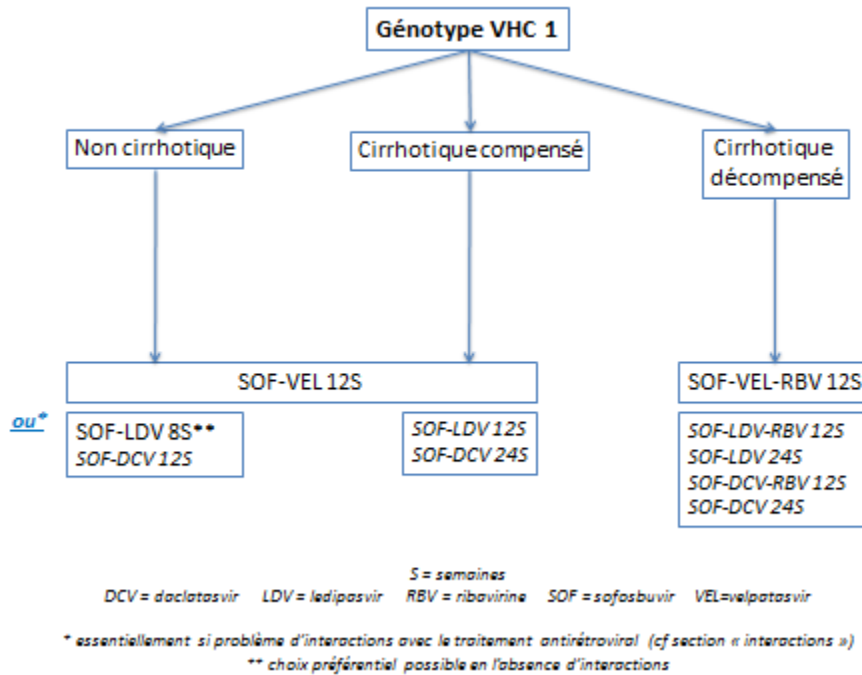
Il faut aussi tenir compte :

- des interactions médicamenteuses,
- de la fonction rénale
- et des antécédents du patient (cardiologiques en particulier).

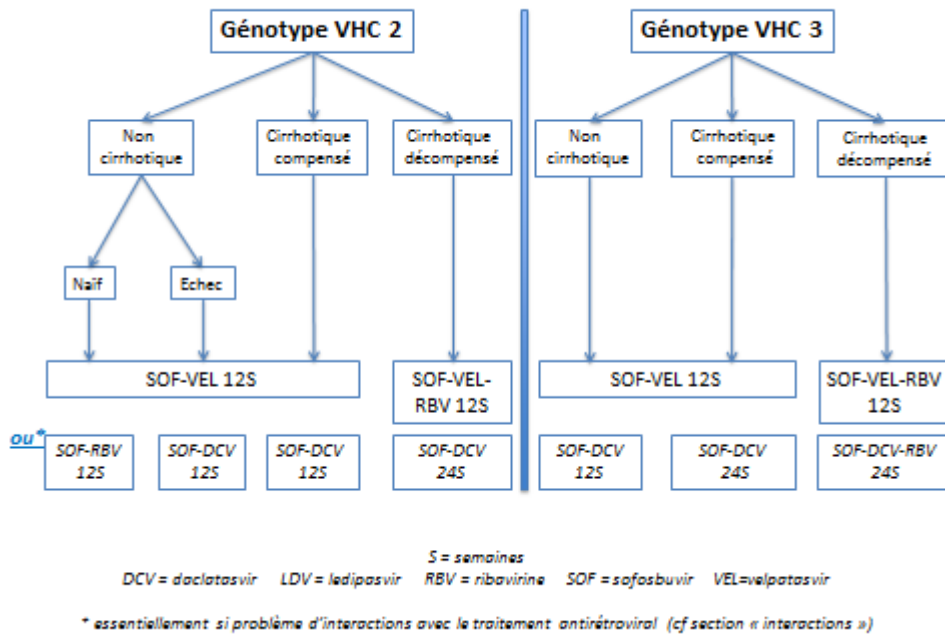
L'efficacité et la tolérance des différents schémas thérapeutiques étant similaire chez les PPVIH et les mono-infectés dans les essais thérapeutiques de phase II et III et dans la plupart des cohortes de vraie vie, il est recommandé d'utiliser les mêmes combinaisons. L'Association pour l'Etude du Foie (AFEF) a émis des recommandations en juin 2015 réactualisées en mars 2017, chez les patients mono- ou co-infectés (disponibles sur les sites [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr) ou [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)).

Du fait d'interactions médicamenteuses plus fréquentes avec les inhibiteurs de protéase du VHC, le choix de 1<sup>ère</sup> intention chez les PVVIH co-infectés est préférentiellement une combinaison comprenant un inhibiteur de la NS5B et un inhibiteur de la NS5A. Comme le dasabuvir n'est utilisé qu'avec le paritaprevir, les combinaisons pouvant être les plus fréquemment prescrites sont sofosbuvir-velpatasvir, sofosbuvir-ledipasvir ou sofosbuvir-daclatasvir. Ceci conduit aux recommandations suivantes permettant de s'appliquer au plus grand nombre de PVVIH, tout en offrant une alternative en cas d'interaction médicamenteuse prévisible (Cf. figures 2 à 4). Certaines situations particulières (notamment les insuffisants rénaux avec débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) peuvent nécessiter cependant un recours à certaines associations non mentionnées dans ces figures, comme celles incluant des inhibiteurs de la protéase du VHC. Le choix du traitement doit se faire impérativement après discussion en RCP, en ayant recours aux associations mentionnées dans les recommandations actualisées de l'Association pour l'Etude du Foie (AFEF).

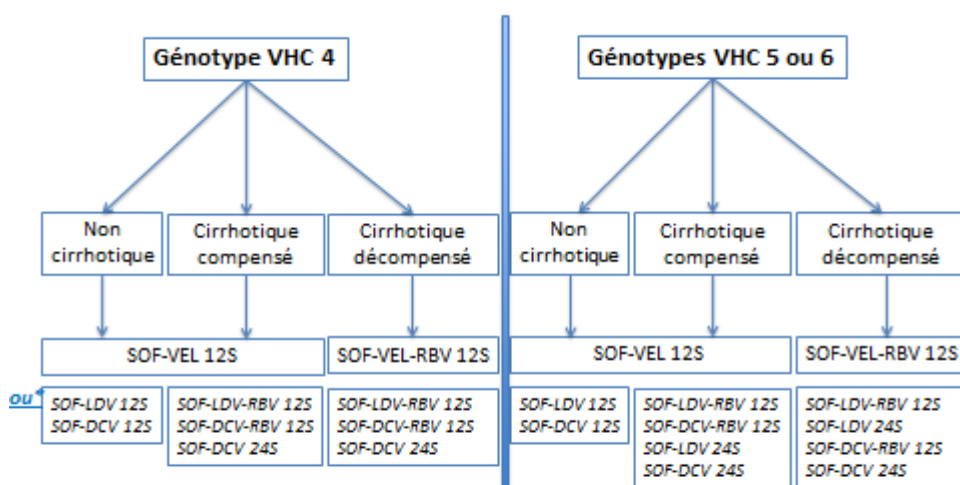
**Figure 2 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 1 chez les PVIH**



**Figure 3 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 2 ou 3 chez les PVIH**



**Figure 4 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 4, 5 ou 6 chez les PVVIH**



S = semaines  
DCV = daclatasvir LDV = ledipasvir RBV = ribavirine SOF = sofosbuvir VEL = velpatasvir  
\* essentiellement si problème d'interactions avec le traitement antirétroviral (cf section « interactions »)

## Bilan pré-thérapeutique

(Cf. section « Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C »)

### Surveillance du traitement (Figure 5)

#### Surveillance clinique

Une consultation mensuelle médicale est recommandée avec comme objectifs :

- l'évaluation de la compliance
- le dépistage et la prise en charge des effets secondaires : même si la tolérance est bien meilleure que celle observée avec l'interféron, certains effets indésirables sont observés chez plus de 10 % des patients (nausées, insomnies, céphalées, asthénie, diarrhée); d'autres, plus sévères mais plus rares, doivent être systématiquement recherchés : tachycardies ou bradycardies (par troubles de la conduction associés au sofosbuvir et favorisés par la prise concomitante de cordarone et qui est de ce fait contre-indiquée), décompensation de cirrhose.

### **Surveillance biologique**

Il faut rechercher certains effets secondaires biologiques :

- anémie chez les patients traités par ribavirine,
- augmentation des ALAT à plus de 10 fois la normale supérieure (ce qui constitue un critère d'arrêt du traitement par AVD) ; en raison de son caractère exceptionnel, il faut toujours rechercher une autre cause avant l'arrêt du traitement par AVD. En particulier, des cas de réactivations VHB ont été récemment rapportés lors de traitements anti-VHC avec les nouveaux antiviraux directs, du fait d'une levée consécutive à l'éradication virale C de l'inhibition réciproque des cycles réplicatifs du VHB et du VHC [79-82]. Une attention particulière doit être donc portée à ce risque, en cas de traitement d'une infection VHC chez une personne ayant une antigénémie HBs ou un profil de type anti-HBc isolé, même si aucun cas n'a été rapporté début 2017 chez des PVVIH.
- insuffisance rénale favorisée par l'utilisation du sofosbuvir ou par une interaction ledipasvir-tenofovir, l'existence d'une cirrhose, d'autant plus si elle est décompensée, que le patient est traité par néphrotoxiques, tenofovir et/ou a une néphropathie pré-existante.

### **Surveillance virologique** (Cf. section « Place de la virologie et de la pharmacologie »)

Un test de détection sensible (< 15 UI/ml), idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique du traitement. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. Il est important de souligner qu'en cas d'utilisation du test de Abbott diagnostics®, un résultat faiblement positif de ce test en fin de traitement ne doit pas conduire à une interprétation d'échec (détection probable de particules non infectieuses) et ne doit pas conduire à une prolongation du traitement.

La surveillance virologique chez les PVVIH (initialement naïves ou prétraitées par AVD) repose sur le dosage de l'ARN VHC :

- le jour du début du traitement (J0),
- deux semaines après le début du traitement (S2), pour s'assurer de la bonne observance du traitement,
- en fin de traitement, pour permettre de différencier, en cas d'échec, les non répondeurs des rechuteurs,
- 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), pour définir une guérison virologique (réponse virologique soutenue),
- et 48 semaines après l'arrêt du traitement, pour détecter les très rares rechutes tardives et/ou les réinfections rapides éventuelles.

En cas de suspicion d'inobservance, des PCR ARN VHC quantitatives peuvent être réalisées à un rythme mensuel sous traitement. Les PCR ARN VHC quantitatives réalisées en cours de traitement ou à la fin du traitement n'influencent pas la décision de poursuite ou d'arrêt du traitement, ni ne permettent d'ajuster sa durée en l'état actuel des connaissances.

## Traitement de l'hépatite chronique C : Spécificités de la prise en charge des manifestations extra-hépatiques

Dans le contexte de la co-infection VIH-VHC, le traitement anti-VHC de référence repose sur les associations d'AVD, sans interféron voire sans ribavirine. Elles ont le triple avantage d'être très efficaces virologiquement, cliniquement (notamment sur les manifestations de vascularite ou certains lymphomes), et d'avoir une excellente tolérance.

### *Lymphomes malins non hodgkiniens (LNH)*

Si les lymphomes B étendus relèvent d'une chimiothérapie en association avec du rituximab, l'introduction précoce des AVD dans le schéma thérapeutique pourrait permettre de réduire la toxicité hépatique du traitement carcinologique mais aussi les risques de rechute du lymphome.

Les LNH de la zone marginale de forme localisées relèvent quant à eux, en première intention, d'un traitement par AVD <sup>[83, 84]</sup>. A noter dans l'étude ANRS HC-13 lympho-C study, une détection plus fréquente de facteur rhumatoïde et de cryoglobulinémie chez ces patients comparativement aux patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules (68 % vs. 35 %;  $p=0,001$  et 74 % vs. 44 %;  $p=0,0021$  respectivement) souligne l'intérêt de leur recherche systématique <sup>[84]</sup>.

### *Cryoglobulinémies*

Seules les cryoglobulinémies de type II (immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales) (20-65 %) et III (immunoglobulines polyclonales) (35-80 %) sont associées à l'infection par le VHC <sup>[85]</sup>. Sur le plan clinique, les vascularites cryoglobulinémiques peuvent se traduire par la présence de lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, d'arthralgies, d'une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, et d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Chez les patients mono-infectés par le VHC et atteints d'une vascularite cryoglobulinémique, cette dernière ne disparaît pas systématiquement avec la guérison virologique, y compris après traitement par agents viraux directs. La prise en charge thérapeutique de ces patients n'est à ce jour toujours pas codifiée chez le patient mono-infecté VHC <sup>[86]</sup>.

Les patients conservant une cryoglobuline malgré une éradication du VHC présentent un risque accru de lymphome malin non hodgkinien <sup>[87, 88]</sup>. Ceci justifie une surveillance annuelle associant un examen clinique (syndrome tumoral, ganglions, hépato-splénomégalie...), hémogramme, immunoélectrophorèse des protéines dans le sang et les urines, dosage dans le sang de la LDH, beta2microglobuline, cryoglobuline, C3, C4 et CH50. En cas d'anomalie, une imagerie complémentaire par scanner thoraco abdomino pelvien, voire TEPscan, devra être réalisée <sup>[89]</sup>.



## ***Néphropathie glomérulaire membrano-proliférative de type I (GNMP), dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique mixte***

Devant une GNMP liée au VHC, la réponse virologique soutenue peut amener à une amélioration des paramètres rénaux. Les modalités du traitement (choix des molécules, durée d'administration, surveillance) devront être discutées en RCP. Dans certains cas, l'association à un traitement immunosuppresseur, notamment le rituximab peut être nécessaire. L'infection par le VHC peut toutefois également induire une protéinurie non liée à une GNMP.

## ***Autres manifestations extra-hépatiques du VHC***

Leur prévalence chez les personnes co-infectées VIH-VHC n'a été que peu évaluée et leur prise en charge sera effectuée selon les recommandations en vigueur chez les patients mono-infectés VHC.

## **Les échecs de traitement**

### ***Fréquence et caractérisation des échecs dans les essais cliniques et en vraie vie***

Dans les essais cliniques de phase III, environ 5 % des PVVIH co-infectées par VHC sont en échec après un traitement par AVD. Ce taux d'échec est du même ordre dans les études de vraie vie, bien que celles-ci concernent des populations plus hétérogènes et souvent plus graves que celles des essais cliniques (Cf. tableau 1).

**Tableau 1 : taux d'échecs virologiques après traitement par AVD dans les essais thérapeutiques et les cohortes de PVVIH co-infectées**

Essais cliniques	AVD utilisés	Taux d'échec	Références
ALLY 2	SOF/DCV	3 %	[90]
ION 4	SOF/LDV	4 %	[91]
SOFTRIH	SOF/LDV	0 %	Rosenthal E, <i>EASL</i> 2016
C-EDGE	GRZ/ELB	4 %	[92]
TURQUOISE 1	OMV/PTV/r/DSV +RBV	6 %	[93]
ASTRAL	SOF/VEL	5 %	D. Wyles <i>EASL</i> 2016
<b>Expériences de vraie vie</b>			
France	Combinaisons d'AVD sans interféron	7 %	ANRS CO 13 HEPAVIH données 2016
Italie	OMV/PTV/r/DSV ± RBV	4,8 %	[94]
Espagne	Combinaisons d'AVD sans interféron	4,5 %	Montes ML, <i>EASL</i> 2016
Etats-Unis	LDV/SOF±RBV	2 %	Dieterich D, <i>EASL</i> 2016

DCV= daclatasvir – DSV = dasabuvir - ELB = elbasvir - GRZ = grazoprevir - LDV = ledipasvir – OMV = ombitasvir – PRV = paritaprevir – r = ritonavir – RBV = ribavirine - SOF = sofosbuvir – VEL = velpatasvir

Les échecs sont essentiellement des rechutes après arrêt du traitement, et plus rarement des échecs virologiques avec une charge virale C qui ne se négative pas pendant le traitement. Au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, parmi les 28 premiers patients en échec observés au sein d'une population de 395 patients traités par AVD avec ou sans interféron pégylé, 75 % (21) étaient liés une rechute, 20 % (6) à un échec virologique, le dernier patient ayant décédé en cours de traitement.

Une part non négligeable des rechutes virologiques post traitement est liée à des réinfections par voie sexuelle chez les patients HSH. Dans l'étude C-EDGE, parmi les 8 échecs observés parmi 218 patients inclus, 2 patients s'étaient ré-infectés par un VHC de génotype différent de celui présent à l'initiation du traitement [92]. Au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, au moins deux patients sur 28 avaient lors de l'échec un génotype VHC différent du génotype initial.

Plusieurs autres causes d'échec ont été décrites dans la littérature :

- choix d'un schéma sous-optimal en raison d'une cirrhose avancée ou d'une erreur sur le génotype initial,
- mauvaise observance,
- arrêt prématuré du traitement en raison d'effets indésirables ou d'incompréhension,
- interactions médicamenteuses méconnues ou non prises en compte.

L'infection par le VIH est retrouvée comme un facteur de moins bonne réponse dans une seule étude de vraie vie [95]. Les résultats de la cohorte HEPAVIH suggèrent qu'une part non négligeable

des échecs est probablement due à des problèmes d'observance. En effet, bien que tous les patients recevaient une combinaison antirétrovirale (ARV) à l'initiation du traitement par AVD, la proportion de patients avec un ARN VIH indétectable était plus faible parmi les patients en échec aux AVD que chez ceux avec RVS (75 % vs 89 %,  $p=0,03$ ). De plus, les concentrations d'antirétroviraux et/ou d'AVD étaient faibles pour au moins une molécule chez plusieurs participants, suggérant des problèmes d'observance ou de malabsorption.

En cas d'échec virologique vrai, les variants de VHC isolés au moment de l'échec sont en règle résistants aux AVD utilisés. Ces virus résistants sont porteurs de substitutions d'acides aminés dans la protéine cible de l'AVD. Ils sont souvent déjà présents en faible quantité avant traitement. Les mutations de résistance présentes avant traitement n'ont pas d'impact sur la réponse virologique soutenue tandis que celles qui apparaissent après traitement par AVD impactent de façon majeure la réponse à un traitement ultérieur<sup>[96]</sup>. La fréquence des mutations de résistance chez les patients en échec n'est pas la même selon les classes d'antiviraux :

- Résistance aux inhibiteurs de NS5B : le sofosbuvir a une barrière de résistance élevée. La sélection de variants résistants au sofosbuvir en cas d'échec a été exceptionnellement rapportée, et ses variants disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement du fait d'une faible fitness.
- Résistance aux inhibiteurs de NS3 : les variants résistants ne sont pas rares mais il existe une décroissance rapide spontanée au cours du temps de ces variants résistants, du fait d'une faible fitness.
- Résistance aux inhibiteurs de NS5A : les variants résistants sont fréquents chez les patients en échec et persistent chez environ 80 % des patients 96 semaines après l'échec du traitement.

## Que faire en cas d'échec ?

### **Principes généraux**

Le retraitement des patients en échec thérapeutique n'est quasiment jamais une urgence.

Il faut prendre le temps de caractériser le type d'échec et les causes possibles de l'échec, d'identifier/écarter une réinfection, et de faire un génotype de résistance avant de décider d'un retraitement. La résistance aux AVD semble plutôt être une conséquence qu'une cause d'échec d'un traitement de première intention.

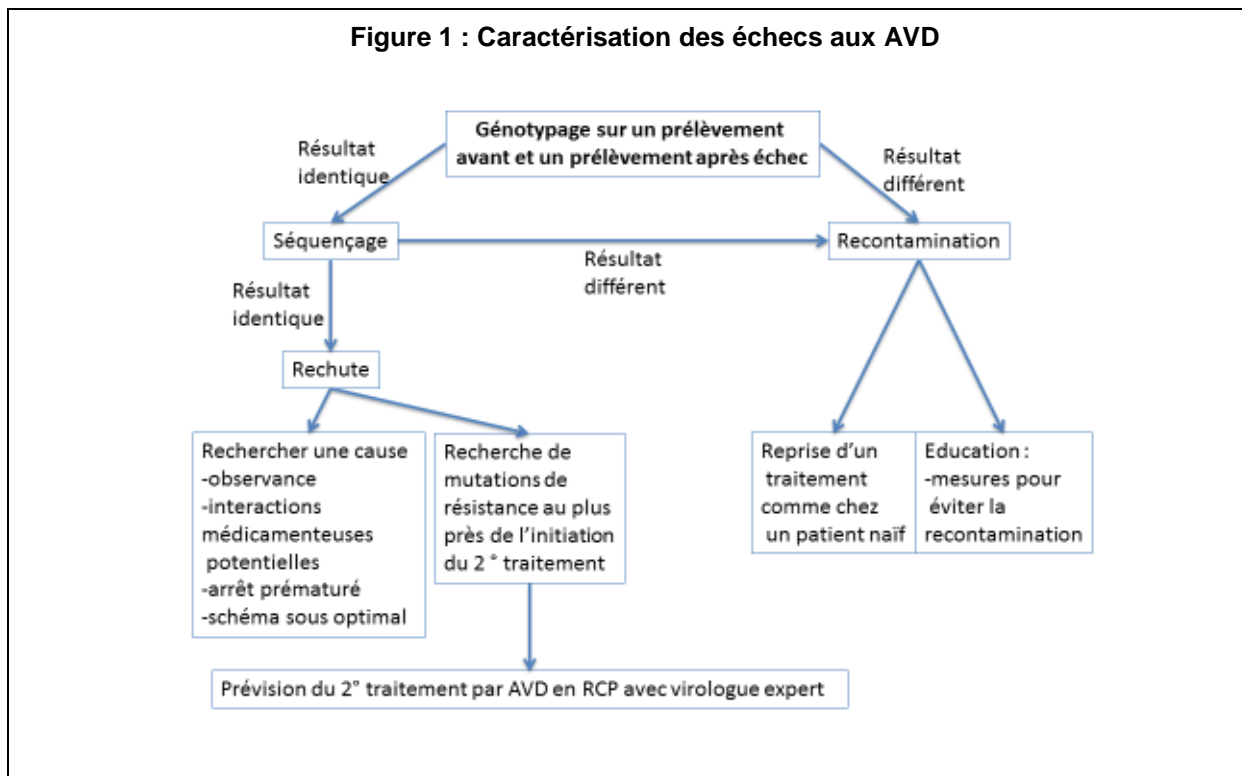
Le retraitement devra être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire avec un hépatologue, un virologue, un pharmacologue en plus de l'infectiologue référent. Il est important d'inclure les patients dans des études de cohorte (observatoire de résistances) et dans des protocoles thérapeutiques afin de leur permettre de bénéficier des molécules les plus puissantes.

L'Association pour l'Etude du Foie (AFEF) émet régulièrement des recommandations réactualisées pour le traitement des patients en échec (disponibles sur les sites [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr) ou [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)).

### Etape de caractérisation des échecs aux AVD

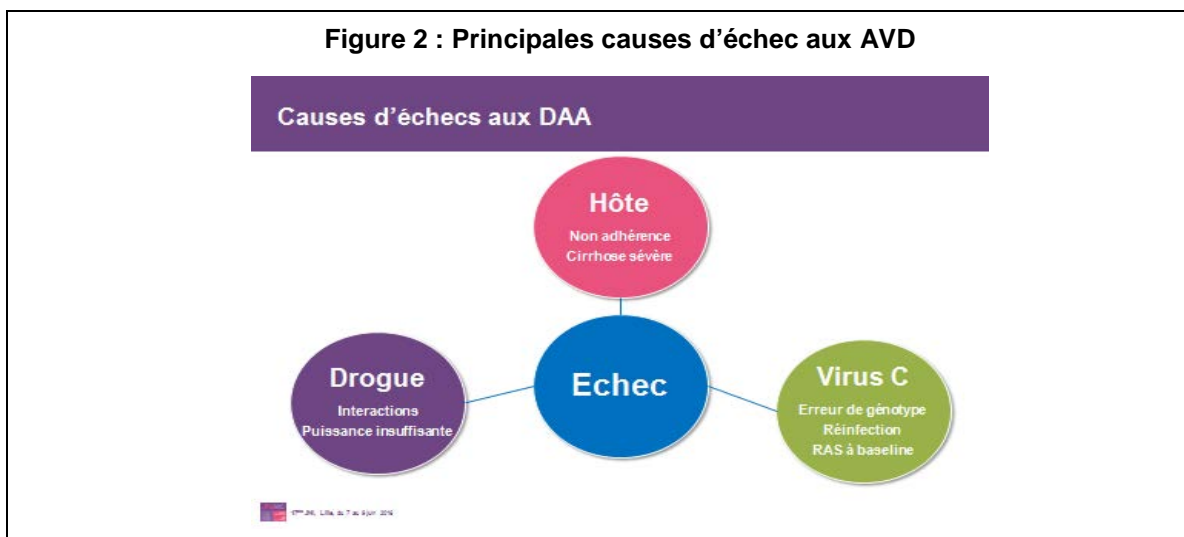
Dans un premier temps, il faut distinguer une rechute virologique d'une recontamination en s'aidant (Cf. figure 1):

- du délai de repositivation de l'ARN VHC (une repositivation tardive après 3 mois étant plus en faveur d'une réinfection),
- de la comparaison des génotypes VHC avant et après traitement,
- voire d'un séquençage des souches lorsqu'une recontamination est suspectée malgré un génotype identique avant et après traitement.



Dans un deuxième temps, il convient d'analyser finement les différentes causes potentielles d'échecs pour prévenir leur survenue lors d'un traitement ultérieur (Cf. figure 2) :

- liée à l'hôte : mauvaise observance, arrêt prématuré du traitement en raison d'effets secondaires ou d'incompréhension, cirrhose avancée ;
- liée au virus : erreur sur le génotype initial, recombinaison de génotypes ;
- liée au traitement par AVD : choix d'un schéma sous-optimal, interactions médicamenteuses méconnues ou non prises en compte.



Dans un troisième temps, il faut effectuer une recherche de mutations génotypiques de résistance aux AVD, et ce au plus proche du traitement suivant, afin d'adapter le choix de la deuxième combinaison. Les méthodes actuellement disponibles ne sont ni standardisées ni commercialisées (des trousse sont en cours d'enregistrement). Elles doivent être réalisées dans les laboratoires de référence. Elles reposent sur :

- le séquençage direct (population sequencing) qui permet de détecter les populations virales représentant au moins 15 à 20 % de la quasi-espèce virale ; cette méthode est appliquée à la pratique clinique ;
- le séquençage haut débit (NGS) qui permet de détecter les populations virales représentant moins de 1 % de la quasi-espèce virale ; cette méthode est principalement utilisée dans le cadre de la recherche ;
- l'interprétation des mutations associées à la résistance et le type de méthode de séquençage (sanger vs NGS) qui doivent faire partie du compte rendu du laboratoire de virologie, et qui serviront de support à une discussion pluridisciplinaire en RCP pour les choix de retraitement
- chez les rares patients ayant un deuxième échec au traitement par les AVD, il pourrait être intéressant de disposer du séquençage du génome entier du virus (ou au moins les 3 régions NS3, NS5B et NS5A), afin de décider de la nouvelle ligne de retraitement.

### **Principes du retraitement (figure 3)**

**Chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine.**

### **Sinon, chez les patients infectés par un génotype VHC non-3**

Il est recommandé :

- un traitement de longue durée (24 semaines)
- associant de la ribavirine et du sofosbuvir
- à au moins un autre AVD efficace sur la souche mutante :

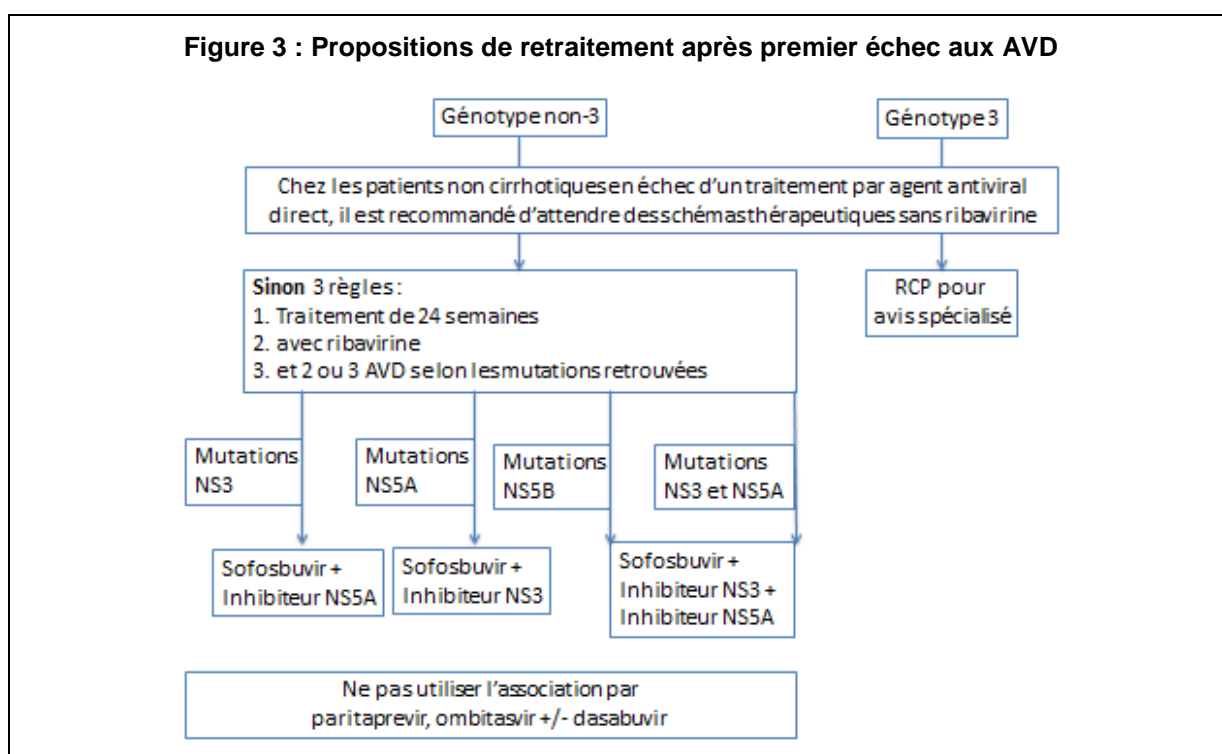
- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS5A seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteurs NS3.

- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS3 seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteur de la NS5A.

- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS5B seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteurs NS5A –inhibiteurs NS3

### Sinon, chez les patients infectés par un génotype VHC 3

Il faut soumettre les dossiers à une RCP afin de préciser au mieux le meilleur schéma thérapeutique en fonction du degré de fibrose et au regard des données de la littérature.



Un ARN VHC toujours indétectable au moins 12 semaines après l'arrêt des AVD est synonyme d'éradication virale/de guérison virologique. Après ce terme, si l'ARN VHC est à nouveau positif, il s'agit dans presque tous les cas d'une réinfection. Quelques rares cas de rechutes tardives ont cependant été décrits entre 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Après l'éradication virale C, la surveillance des patients concerne 3 points : le dépistage d'une réinfection, le dépistage et la prise en charge des co-morbidités quel que soit le stade de fibrose, la poursuite du dépistage des complications à type d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire chez tous les patients pré-cirrhotiques ou cirrhotiques avant le traitement.



## Dépistage de ré-infection(s) et de co-infection(s)

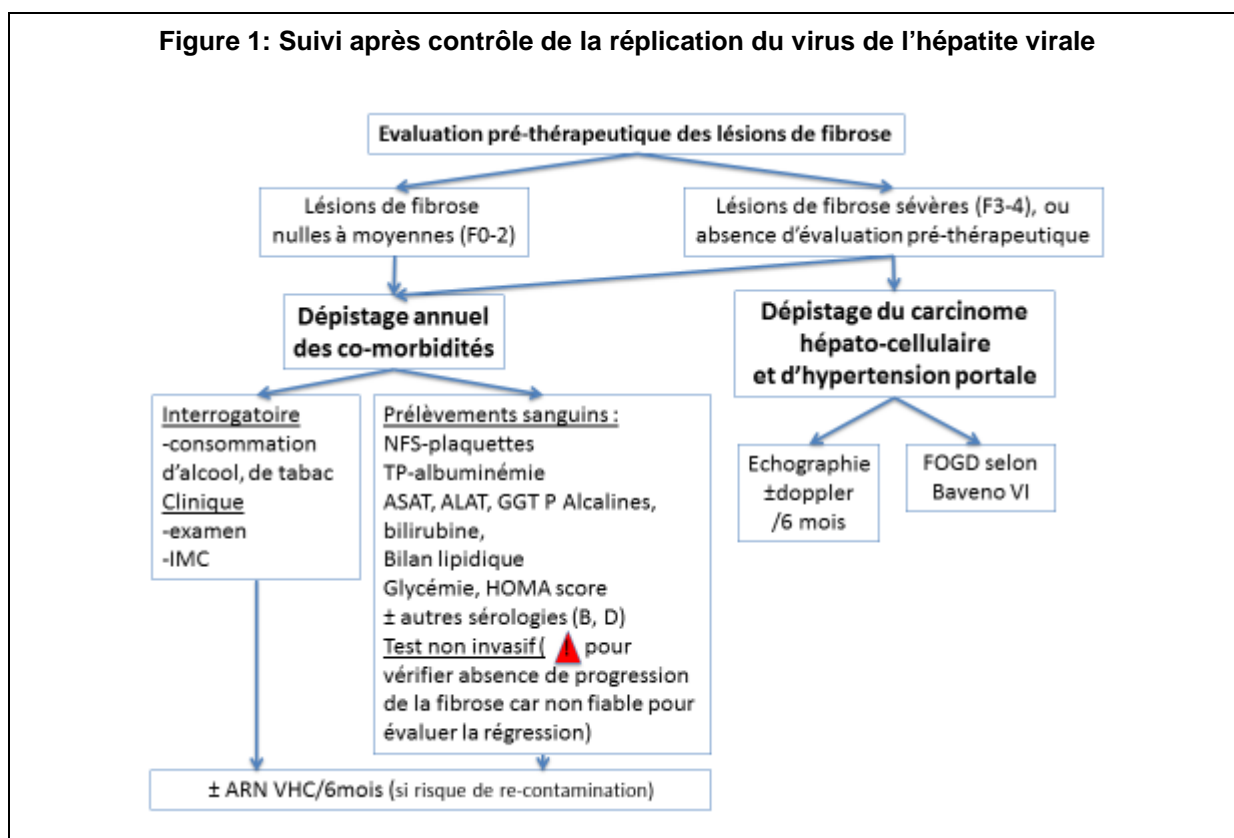
Chez les PVVIH ayant guéri d'une infection par le VHC, le dépistage d'une réinfection virale C doit être réalisé par dosage semestriel (afin de détecter la réinfection au stade aigu) de l'ARN VHC en cas de persistance du facteur de contamination; le risque de réinfection doit être expliqué régulièrement au patient. Il dépend de certains facteurs de risque (HSH, patients usagers de drogues actifs et/ou incarcérés) ; en cas de réinfection, il faut demander une détermination du génotype.

Il faut également continuer à dépister des co-infections ou des surinfections virales B plus ou moins D chez les patients ayant eu une infection virale C.

## Dépistage et prise en charge des autres causes

### d'hépatopathie

Quel que soit le stade de fibrose, il faut poursuivre le dépistage et la prise en charge des autres causes d'hépatopathie, qui peuvent limiter la régénération hépatique, et expliquer une aggravation des lésions de fibrose vers la cirrhose et ses complications malgré l'éradication virologique. (Cf. figure 1).



Ces co-morbidités sont recherchées annuellement par l'interrogatoire, l'examen clinique, des analyses sanguines, une échographie et un test non invasif :

- la consommation d'alcool doit être évaluée, elle peut entraîner une stéatose.
- les consommations de tabac et d'autres drogues doivent être évaluées car le tabac peut majorer la fibrose ou majorer le risque d'autres comorbidités. Les facteurs de risque métaboliques responsables d'une stéatose non alcoolique doivent être évalués :
  - surpoids, répartition androïde des graisses,
  - lipodystrophie (particulièrement fréquentes chez les patients qui ont reçu un traitement par d4T ou ddI et les premiers inhibiteurs de protéase)
  - dyslipidémie
  - diabète
  - insulino-résistance définie par un score de HOMA supérieur à 2,5 (HOMA score = (insulinémie en mUI/l x glycémie en mmol/l) / 22,5)
- des co-infections virales doivent être recherchées comme précédemment décrit (sérologies virales ou virémies)
- l'existence d'une hyperplasie nodulaire régénérative peut aggraver une hépatopathie, y compris après guérison virologique et être à l'origine d'une hypertension portale ; il est indispensable de rechercher des facteurs pro-thrombogènes, en particulier une diminution de la protéine S activée chez les PPVIH.

Cette surveillance nécessite de réaliser des analyses de façon annuelle chez tous les patients (en plus du bilan semestriel réalisé à la recherche des complications de la cirrhose chez les patients ayant des lésions de fibrose sévères c'est-à-dire cirrhotiques ou pré-cirrhotiques) :

- biologiques : numération plaquettaire, TP, albuminémie, ASAT, ALAT, GGT, P. alcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, HOMA score
- virologiques : sérologie B, C et/ou D en fonction de l'infection initiale
- échographie hépatique (plus ou moins doppler)
- un test non invasif annuel.

Le but du test non invasif n'est pas d'évaluer la régression de la fibrose hépatique, puisqu'il a été démontré que sa valeur pouvait diminuer au-dessous des seuils définissant le stade de fibrose sévère ou de cirrhose alors que la biopsie hépatique réalisée de façon rapprochée montrait toujours des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose. La valeur de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®, seule technique validée pour l'instant chez les PVVIH) ne doit être interprétée qu'en cas d'augmentation de sa valeur, ce qui peut être le reflet d'une aggravation de la fibrose hépatique pour une autre cause que l'hépatite C. Dans ce cas, il faut s'évertuer à trouver une co-morbidité explicative et la prendre en charge ; si elle dépasse les valeurs seuils de définition de la fibrose sévère ou de la cirrhose, il y a une indication à mettre en route le dépistage d'une hypertension portale ou de carcinome hépatocellulaire.

## Dépistage des complications des hépatopathies chez les patients initialement pré-cirrhotiques ou cirrhotiques

(Cf. aussi section « Cirrhose décompensée : particularités de la prise en charge »)

Les mesures de dépistage des complications des hépatopathies avec lésions initiales sévères de fibrose, définies par une cirrhose ou une pré-cirrhose (correspondant au score de fibrose F4 et F3 en score Métavir) doivent absolument être poursuivies : dépistage du carcinome hépato-cellulaire et des complications à type d'hypertension portale (Cf. figure 2). Ce diagnostic peut être défini sur l'existence de signes indirects de cirrhose présents d'emblée avant la réalisation de tests non invasifs (foie ferme à bord inférieur tranchant, splénomégalie sans autre cause, circulation veineuse collatérale, thrombopénie, ascite, dysmorphie hépatique), sur les tests biologiques simples (bilirubinémie, plaquettes, taux de prothrombine) et échographiques (dysmorphie, hypertension portale) ou sur les tests non invasifs de fibrose avant le traitement.

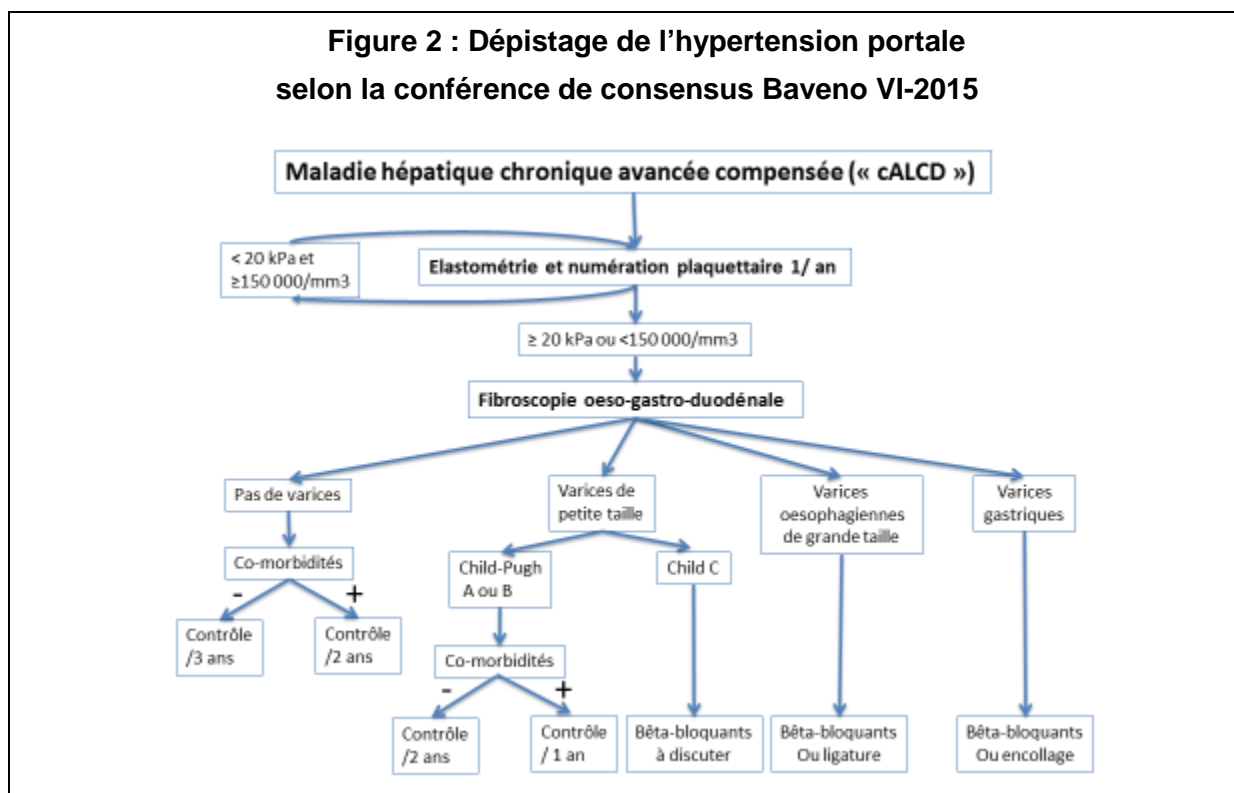
Il faut rappeler que l'élastométrie peut sous-estimer les lésions de fibrose après guérison virologique (Cf. *supra*). Il est donc absolument nécessaire de poursuivre la surveillance des patients ayant des lésions de fibrose sévères en pré-thérapeutique de la même façon après l'éradication virologique. L'arrêt de cette surveillance explique le diagnostic d'un certain nombre de complications de cirrhose à un stade tardif (carcinome hépatocellulaire ou hémorragie digestive), de mauvais pronostic, entraînant une morbi-mortalité qui devrait être évitée.

### Dépistage du carcinome hépato-cellulaire

Le dépistage par échographie semestrielle doit être poursuivi en raison d'un risque persistant non nul. En effet, l'étude CIRVIR a montré que l'incidence du carcinome hépato-cellulaire était d'environ 1 % chez les patients ayant une cirrhose virale C après éradication virologique, en comparaison au pourcentage de 3 % avant le traitement.

Les co-morbidités à rechercher sont identiques à celles listées ci-dessus. Ces facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés et pris en charge afin de diminuer l'incidence du carcinome hépato-cellulaire.

## Dépistage de l'hypertension portale (Figure 2)



La conférence de Baveno VI qui a eu lieu début 2015 a précisé les recommandations concernant les indications et les techniques de dépistage de l'hypertension portale. Elle a introduit une nouvelle notion de maladie hépatique chronique avancée compensée (« compensated advanced chronic liver disease « : cALCD » prenant en compte le continuum entre la cirrhose et la fibrose sévère, F4 et F3 en score Métavir, respectivement, en raison d'un pronostic similaire de ces 2 stades d'hépatopathie. Ce stade est :

- exclu si l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) est inférieure à 10 kPa
- suspecté entre 10 et 15 kPa
- retenu au-dessus de 15 kPa

La FOGD n'est pas nécessaire chez des patients ayant une élastométrie < 20 kPa et des plaquettes ≥150 000/mm<sup>3</sup> en raison d'un très faible risque d'avoir des varices oesophagiennes et/ou gastriques. La surveillance clinico-biologique chez ces patients permet de réévaluer annuellement l'indication de la FOGD.

Au cours de l'évolution d'une hépatopathie sévère compensée et après éradication virologique, la FOGD doit être réalisée,

- si l'élastométrie est ≥ 20 kPa ou les plaquettes < 150 000/mm<sup>3</sup> :
  - en l'absence de varices oesophagiennes :

- une fois tous les 3 ans, en l'absence de co-morbidités
- une fois tous les 2 ans, en cas d'association à des co-morbidité(s)
- s'il existe des varices oesophagiennes de petite taille:
  - le traitement par bêta-bloquants peut être débuté en prévention primaire en cas de score de Child-Pugh C
  - en cas de score de Child-Pugh A ou B, la FOGD sera contrôlée :
    - une fois tous les 2 ans, en l'absence de co-morbidités
    - une fois par an en cas d'association à des co-morbidités.
- s'il existe des varices oesophagiennes de grande taille :
  - le traitement par bêta-bloquants ou ligature doit être débuté en prévention primaire. S'il existe des varices gastriques, le traitement par bêta-bloquants ou par encollage endoscopique doit être instauré.

## **Dépistage des complications des hépatopathies chez les patients pour lesquels le stade de fibrose avant traitement est inconnu**

Chez les patients pour lesquels le stade de fibrose avant le traitement par AVD est inconnu, il convient de faire une évaluation de la fibrose par des marqueurs non invasifs de fibrose et/ou une élastométrie hépatique afin de pouvoir préciser le rythme et le type de surveillance, en tenant compte de la sous-estimation possible (après éradication virale) des lésions de fibrose chez les patients ayant avant traitement des lésions de fibrose sévères. Tous les patients ayant une fibrose significative ou d'autres facteurs d'hépatopathie (consommation d'alcool, surpoids, obésité, diabète...) doivent bénéficier d'une surveillance de l'hépatopathie. En cas de doute sur l'existence de lésions sévères avant le traitement, il est préférable de réaliser une surveillance échographique semestrielle (examen non invasif et relativement peu coûteux) et le dépistage de l'hypertension portale comme décrit par la conférence de consensus de Baveno VI (Cf. figure 2).

# CO-INFECTION VIH-VHB

## Epidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), la proportion de PVVIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) s'élève à 37,6 % en France en 2004, alors que la prévalence d'une infection VHB active (Ag HBs+ ou ADN VHB+) est estimée autour de 7 % en 2004<sup>[97]</sup> et en 2009<sup>[98]</sup>.

L'incidence annuelle de l'hépatite B chez les PVVIH est mal connue, probablement d'environ 1 % en France<sup>[99]</sup>, comme aux États-Unis<sup>[100]</sup>. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent soit à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB ayant perdu leur immunité, soit à des réactivations du VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), aussi bien chez des patients avec anticorps anti-HBc isolés, que chez ceux avec « cicatrice » sérologique (anticorps anti-HBc et/ou anticorps anti-HBs positifs).

Les PVVIH sont plus fréquemment infectés par un VHB de souche sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB<sup>[101]</sup>. Les patients infectés avec des virus VHB mutants pré-C (AgHBe négatif et ADN-VHB positif) peuvent présenter des lésions hépatiques plus sévères, malgré une réplication plus faible et plus fluctuante que chez les patients infectés par des souches sauvages. Le génotype A du VHB prédomine dans les pays du Nord (70 % en France<sup>[102, 103]</sup>), suivi du génotype D et du génotype E. Ce dernier, d'origine Africaine, témoigne des flux migratoires Sud-Nord<sup>[102]</sup>. La présence de mutations spontanées du gène S du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination<sup>[104]</sup>, semble très rare, mais augmente de façon importante sous traitement sub-optimal par lamivudine (17,5 % à 3 ans de traitement pour les mutations prédisposant à des échecs de protection vaccinale, et 6,4 % pour celles exposant à des erreurs de dépistage), en association à des mutations du gène de la polymérase<sup>[105]</sup>.

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez environ 10 % des patients co-infectés VIH-VHB en France<sup>[101]</sup>. La co-infection par le VHC est retrouvée chez 12 % d'entre eux, avec un tiers de ces patients qui ont une réplication active du VHC, tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3 % des patients VIH-VHB environ<sup>[102]</sup>. Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique<sup>[106]</sup>. Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique<sup>[106]</sup>.



## Histoire naturelle

### *Effets de l'infection par le VIH sur l'hépatite B*

L'infection par le VIH non traitée modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B<sup>[107]</sup>. En diminuant les séroconversions HBe ou HBs spontanées par altération de la réponse immune innée anti-VHB, elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, en comparaison à des patients mono-infectés par le VHB. La vitesse de progression de la fibrose vers la cirrhose est par ailleurs augmentée, de même le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire est majoré<sup>[108]</sup>.

L'une des causes récemment avancées est la capacité propre du VIH, en synergie avec le VHB, à inhiber la fonction de récepteurs toll-like, entraînant l'activation de cytokines et de facteurs de transcription pro-inflammatoires qui seraient responsables de l'accélération de la fibrogenèse<sup>[109]</sup>. L'âge, une répllication virale B importante, un taux de lymphocytes CD4 bas, la persistance de l'Ag HBe et l'absence de traitement antirétroviral incluant une molécule efficace sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic de l'évolution de l'infection à VHB<sup>[107]</sup>. D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus Delta, la consommation d'alcool, la présence de stéatose non alcoolique, la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose.

En revanche, la morbi-mortalité diminue chez les patients traités par antirétroviraux, par rapport aux patients non traités<sup>[107, 110]</sup> comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir<sup>[111]</sup>.

### *Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH*

Il ne semble globalement pas y avoir de retentissement du VHB sur l'évolution immuno-virologique de l'infection par le VIH. Cependant, l'essai SMART a montré que lors des phases d'interruption du traitement antirétroviral, il existait une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importants chez les PVVIH co-infectés par le VHB que chez les PVVIH non co-infectés<sup>[112]</sup>.

### *Rôle des multithérapies sur l'évolution de la co-infection VIH-VHB*

Les élévations des transaminases en cas de co-infection VIH-VHB sont fréquentes (de l'ordre de 13/100 personnes-années<sup>[113]</sup>). Leur origine peut être liée à une cause habituelle d'hépatite aiguë d'une part, ou directement au VHB d'autre part. Deux causes plus spécifiques au VHB sont à retenir : l'apparition de mutants résistants aux analogues nucléo(s/t)idiques anti-VHB et la réactivation VHB qui peut survenir spontanément, souvent de façon associée à l'aggravation du déficit immunitaire ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB dans le cadre du traitement anti-VIH.

Des cas de réactivations VHB ont été récemment rapportés lors de traitements anti-VHC avec les nouveaux antiviraux directs, du fait d'une levée consécutive à l'éradication virale C de l'inhibition réciproque des cycles réplicatifs du VHB et du VHC [79-82]. Une attention particulière doit être donc portée à ce risque, en cas de traitement d'une infection VHC chez une personne ayant une antigénémie HBs ou un profil de type anti-HBc isolé, même si aucun cas n'a été rapporté début 2017 chez des PVVIH (Cf. section « traitement de l'hépatite chronique C »).

## Diagnostic et bilan de l'hépatite B chronique

Beaucoup de progrès ont été fait dans l'évaluation clinique, sérologique et virologique des PVVIH co-infectées par le VHB, comme le montrent les trois enquêtes de pratiques effectuées en 2005, 2008 et 2012 en France [101, 103, 114], avec encore quelques lacunes qui devraient être comblées dans les années à venir : environ 75 % des patients sont évalués correctement sur le plan virologique avant l'introduction des antiviraux, tandis que seulement un quart bénéficie d'une évaluation de la fibrose. Ce taux monte à 50 % environ au cours du suivi. L'hépatite Delta a, quant à elle, été recherchée chez 72 % des patients, en net progrès depuis 2008 (19 %).

Chez tout patient infecté par le VIH, le dépistage du VHB doit être systématique (antigène HBs, anticorps anti-HBc), de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs). En l'absence d'immunisation, une vaccination avec un schéma renforcé doit être réalisée. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (Ac anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

### **Chez tout porteur de l'Ag HBs doivent être réalisés :**

- **un examen clinique** : pour rechercher des signes d'hépatopathie chronique et des signes d'atteinte extra-hépatique secondaire au VHB, principalement néphrologique (créatininémie, protéinurie, hématurie).
- **la détermination du profil HBe** : il permet de différencier d'une part les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ag HBe- et ADN-VHB +), et d'autre part d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN-VHB indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets mutants préC ont souvent une virémie plus faible voire indétectable et souvent fluctuante ;
- **la quantification de la charge virale (CV) du VHB (ADN du VHB)**: le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel et les résultats sont exprimés en UI/mL et en logUI/mL. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale pour un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles réplifications virales, il est parfois utile,

notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation.

- **une recherche des anticorps anti-Delta** ; une sérologie Delta positive doit conduire à la recherche d'une réplication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD) ;

A ce jour, il n'y a pas d'indication à effectuer en routine le génotypage du VHB, ni la caractérisation génétique des profils des mutants pré-C. Le séquençage du gène pol à la recherche de mutations de résistance aux analogues nucléosidiques peut se discuter en cas de contrôle virologique non satisfaisant. De même, il n'y a pas d'indication à effectuer en routine une quantification de l'AgHBs ou de l'AgHBe, même si la décroissance de ces marqueurs a été montrée comme étant prédictive à long terme de la perte de l'AgHBe ou de l'AgHBs sous ténofovir <sup>[115]</sup>, car elle n'influe pas la prise en charge thérapeutique. La quantification de l'antigène HBs pourrait cependant avoir un intérêt dans les rares cas où la charge virale VHB est faible ( $\leq 2000$  UI/mL), avec un bilan hépatique normal, pour pouvoir identifier un potage inactif du VHB, selon les données chez les personnes mono-infectées VHB <sup>[116, 117]</sup>.

Le dosage des plaquettes, du taux de prothrombine, de l'albuminémie, l'échographie abdominale et le dosage d'alpha-foetoprotéine permettent de rechercher, d'une part, des signes directs ou indirects de cirrhose et, d'autre part, un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection VHB. L'échographie hépatique est à réaliser tous les 6 mois en cas d'hépatite B active (notamment chez les patients gardant une multiplication virale significative et âgés de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne), en cas d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, ou en cas de maladie avancée du foie <sup>[118]</sup>. Le dosage d'alpha-foeto-protéine peut être associé à l'échographie pour le dépistage, mais au seuil de 20 ng/ml sa spécificité est faible. Le contrôle virologique soutenu de la réplication VHB ou la séroconversion HBe diminuent mais n'éliminent pas le risque de carcinome hépatocellulaire <sup>[118]</sup>.

L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose de moins en moins sur l'étude histologique du foie par la PBH et plus sur les tests non invasifs (encore non remboursés pour l'hépatite B) <sup>[103]</sup>: marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore® et score de Zeng) <sup>[119]</sup> et élastométrie. Leur place est superposable à celle proposée pour le VHC, mais il faut cependant utiliser des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB (Cf. tableau 1).

**Tableau 1: Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [58, 119, 120])**

	Seuil utilisé	Valeur Prédictive Positive ( %)	Valeur Prédictive Négative ( %)	AUROC
Fibrotest*	≥ F2	80	61	-
	F4	50	94	0,87
Fibromètre*	≥ F2	78	62	-
	F4	52	96	0,9
Hepascore	≥ F2	77	57	-
	F4	60	96	0,91
Fibroscan*	≥ F2	91	74	0,85
	F4	79	98	0,96

#### **Cas particulier des PVVIH avec un profil sérologique de type anti-HBc isolé :**

Chez les patients qui ont un profil sérologique de type anti-HBc isolé (sans antigène HBs ni anticorps anti-HBs détectables), il faut effectuer un dosage d'ADN-VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB. Un ADN-VHB positif (supérieur au seuil de détection) doit faire discuter l'instauration d'un traitement actif contre le VHB chez les PVVIH.

En cas de négativité, une surveillance de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs (tous les 6 mois) doit être systématique en cas d'immunosuppression, que celle-ci soit iatrogène ou liée à l'infection par le VIH; en effet, une réactivation virale (réapparition d'une charge virale VHB et/ou de l'Ag HBs) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif anti-VHB doit être discutée.

Il est cependant recommandé de vacciner ces patients ADN VHB négatifs avec une dose de vaccin VHB, afin de voir s'il existe une réponse anamnesticque (taux d'anticorps anti-HBs > 10 mUI/mL), témoin d'une immunité mémoire anti-VHB (observée chez près de 50 % d'entre eux) [121]. Dans le cas contraire, un schéma vaccinal renforcé complet (2 injections à M1, M2 et M6), qui permet d'obtenir un titre d'anticorps anti-HBs protecteur chez 89 % de ces patients [121], peut être proposé [121].

## **Traitement de l'hépatite B chronique**

### **Objectifs du traitement**

L'objectif idéal du traitement contre le VHB est d'obtenir une négativation de l'antigène Ag HBs, préalable à une séroconversion anti-HBs, rare dans le contexte de l'infection par le VIH (46,4 % de perte de l'AgHBe et 7.4 % de perte de l'AgHBs après 7 ans de traitement par ténofovir) [115]. Un objectif plus réaliste est l'obtention d'une suppression efficace et durable de l'ADN-VHB (obtenue chez 91 % des patients observants de leur traitement contenant du ténofovir après 7 ans

d'exposition), condition nécessaire (mais pas toujours suffisante) pour une stabilisation puis une régression des lésions histologiques nécrotico-inflammatoires et de fibrose, et une séroconversion HBe chez les patients Ag HBe+.

## **Principes thérapeutiques**

Partant du principe que **toute PVVIH porteuse d'Ag HBs justifie d'être traitée vis-à-vis des deux virus**, le traitement doit inclure des molécules ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB. Les facteurs habituellement pris en compte dans l'indication du traitement chez les patients ayant une mono-infection à VHB (ALAT, réplication VHB et importance des lésions nécrotico-inflammatoires) interviennent peu dans l'indication du traitement en cas de co-infection.

## **Médicaments anti-VHB**

On dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

### **Interféron pégylé**

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, il n'a pas été montré d'intérêt à combiner le Peg-IFN à un analogue nucléosidique<sup>[122]</sup> : cette association ne s'est pas révélée supérieure à la monothérapie par ténofovir sur le contrôle de l'ADN-VHB ou la perte de l'AgHBe chez les patients infectés par un VHB sauvage<sup>[123]</sup>. L'interféron pégylé n'a donc pas d'indication chez les PVVIH co-infectés VIH-VHB en dehors de la co-infection VIH-VHB-VHDelta (Cf. section « Co-infection VIH-VHB-VHDelta »).

### **Lamivudine et emtricitabine (analogues nucléosidiques)**

Ce sont deux molécules largement utilisées dans l'infection par le VIH et qui sont aussi actives sur le VHB. La lamivudine a pour avantages sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire en monothérapie des mutations de résistance sur le gène de la polymérase du VHB (en particulier sur le motif YMDD), de l'ordre de 15 à 25 % par an et 70 à 80 % à 4 ans. Son usage en monothérapie anti-VHB doit donc être évité chez les PVVIH co-infectées par le VHB. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation VIH, associé à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave. L'emtricitabine (Emtriva®) (200 mg/j) est l'analogue fluoré de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

### **L'entécavir (analogue nucléosidique)**

L'entécavir a montré chez les patients mono-infectés par le VHB une efficacité supérieure à celle de la lamivudine. Il est très bien toléré et la barrière génétique est élevée chez les patients naïfs de lamivudine (1 % de résistance à 4 ans). En revanche, du fait de la résistance croisée avec la lamivudine, ce taux monte à 50 % à 5 ans chez les patients déjà exposés à cette molécule. En raison de l'activité anti-VIH *in vitro* de l'entécavir<sup>[124]</sup> et de l'émergence de la mutation de résistance M184V sur le VIH en cas de monothérapie par entécavir<sup>[125]</sup>, cette molécule ne doit pas être utilisée seule

chez les PVVIH co-infectées par le VHB. Son utilisation peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire, associé à une multithérapie anti-VIH efficace.

#### ***Le ténofovir (analogue nucléotidique)***

L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B chronique a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les PVVIH co-infectées par le VHB, et ceci quel que soit le profil sérologique et même en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [103, 126]. A ce jour, aucune mutation associée à une résistance du VHB au ténofovir n'a été décrite. Chez les PVVIH co-infectées par le VHB ayant une indication à un traitement antirétroviral, le ténofovir doit être le choix préférentiel pour traiter le VHB. Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est en effet contrôlée chez 95 à 99 % des patients [111, 127], tandis qu'une séroconversion HBe est obtenue chez 50 % et 57 % des patients AgHBe+ traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine respectivement. A 7 ans de suivi, le contrôle virologique reste optimal [115]. Enfin, la suppression virale prolongée peut s'accompagner d'une amélioration histologique [106], même en cas de cirrhose [128].

#### ***Le ténofovir alafenamide, TAF (analogue nucléotidique)***

Le TAF est une prodrogue du ténofovir qui a la particularité de se concentrer de façon très élevée dans les hépatocytes, avec une posologie moindre que le TDF. Tout comme le TDF, il présente une activité anti-VHB importante et les premiers essais conduits chez des patients co-infectés VIH-VHB en switch de TDF ont montré que 91.7 % des patients gardaient une charge virale indétectable après changement de traitement [129]. A ce jour et du fait du manque de recul sur l'utilisation de cette molécule, la place exacte du TAF dans l'arsenal thérapeutique des PVVIH co-infectées par le VHB reste encore débattue, et il est probable que son intérêt principal va résider en la possibilité de traiter plus facilement les patients avec insuffisance rénale chronique et un débit de filtration glomérulaire inférieur à 50ml/min. L'utilisation de la combinaison elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, seule combinaison contenant du TAF et disponible en avril 2017, est possible pour traiter les PVVIH co-infectées par le VHB.

#### ***L'adéfovir (analogue nucléotidique) et la Telbivudine (analogue nucléosidique)***

Leur utilisation est actuellement très marginale et ne doit être évoquée qu'après avis spécialisé.

### **Stratégies thérapeutiques**

Pour le traitement de l'hépatite B, le ténofovir est l'agent qui doit être utilisé préférentiellement. Il doit être prescrit si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, même si la preuve d'une supériorité virologique sur le VHB de l'association n'a pas été apportée. L'utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB peut être envisagée du fait de la puissance et de la barrière génétique de résistance très élevée de cette molécule. La prescription de ténofovir, seul ou en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, doit toujours se faire au sein d'une combinaison antirétrovirale efficace.



L'entécavir peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir (en particulier en cas de contre-indication néphrologique ou de co-administration de molécules potentiellement néphrotoxiques). L'efficacité de l'entécavir peut être limitée chez les patients exposés à long terme à un traitement par lamivudine en monothérapie et *a fortiori* chez ceux infectés par une souche présentant une mutation du gène de la polymérase (en particulier sur le motif YMDD). En cas de présence d'une telle mutation, ou lorsque sa recherche n'est pas possible, la posologie recommandée est alors de 1 mg/j d'entécavir. En cas d'utilisation de l'entécavir, le traitement associé par lamivudine ou emtricitabine devra être arrêté s'il n'avait pour seule indication que le contrôle de la réplication du VHB (et non du VIH). En effet, du fait des résistances croisées du VHB (**tableau 2**), il n'y a aucun intérêt à associer soit deux analogues nucléosidiques, soit deux analogues nucléotidiques. L'entécavir doit toujours être associé à un traitement antirétroviral efficace chez les PVVIH, car il a une activité anti-VIH *a minima* <sup>[124]</sup>. Il serait donc susceptible de sélectionner des mutations de résistance VIH (M184V) <sup>[125]</sup> s'il était utilisé en monothérapie.

## Surveillance

### Surveillance de l'efficacité

L'efficacité des traitements doit être appréciée par la baisse continue de l'ADN du VHB, puis l'obtention d'une charge virale indétectable puis d'une séroconversion HBe (chez les personnes infectées par un VHB sauvage). Une surveillance de la charge virale VHB, couplée à celle des transaminases, doit être réalisée tous les 3 mois jusqu'à ce que la charge virale VHB devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne. La répétition de la recherche des marqueurs HBe n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant préC. La recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs (et de l'AgHBe et des anticorps HBe en cas d'AgHBe initialement positif) doit être faite annuellement. La diminution des taux quantifiés des Ag HBe et Ag HBs, 6 mois après le début du traitement par ténofovir pourrait aider à prédire la survenue de la négativation des Ag HBe et Ag HBs, 3 et 6 ans après le début du traitement chez les patients Ag HBe + <sup>[130, 131]</sup>.

En cas de réplication virale persistante et faible sous ténofovir (inférieure à 1000UI/mL) et après avoir vérifié l'observance du patient, l'ajout d'entécavir est envisageable en l'absence d'exposition antérieure à la lamivudine ou à l'emtricitabine. Cependant, en l'absence de données démontrant un intérêt clinique à long terme de cette stratégie, la décision d'utiliser une bithérapie par ténofovir et entécavir doit être prise en concertation pluridisciplinaire et sa poursuite discutée selon les résultats virologiques à 6 mois.

Devant l'augmentation confirmée de plus d'1 log<sub>10</sub>UI/mL de la charge virale VHB, l'observance doit être vérifiée et une résistance au traitement doit être recherchée (en évaluant dans le même temps l'évolution virologique VIH) Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de mutations de résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention (**tableau 2**). Le

séquençage de ce gène peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron.

Une surveillance échographique hépatique tous les 6 mois doit être poursuivie en cas d'hépatite B active (ADN VHB>2000 UI/mL), chez les PVVIH âgées de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, ainsi que chez celles ayant des lésions de fibrose au stade de cirrhose ou pré-cirrhotiques.

**Tableau 2 : Sensibilité du VHB aux analogues nucléosidiques ou nucléotiques en fonction des mutations associées à la résistance aux molécules**

Résistance / Mutations associées	Sensibilité de la souche aux molécules disponibles					Traitement suggéré
	Lamivudine	Telvivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir	
<b>Lamivudine</b>						
rtM204V +/- rtL180M rtM204I +/- rtL180M (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Telvivudine</b>						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Entécavir</b>						
rtL180M +/- rtM204V + au moins une mutation en rtT184; rtS202 ou rtM250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Adéfovir</b>						
rtA181V/T	S/I	S/I	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) (considérer également entécavir)
rtN236T	S	S	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) ou telvivudine (considérer également entécavir)

Légende : S : sensible; R : résistant; I : résistance de faible niveau. S\* la sensibilité au ténofovir des souches résistantes à l'adéfovir pourrait être réduite.

### Surveillance de la tolérance

La recherche d'une insuffisance rénale et de facteurs néphrotoxiques (hypertension artérielle, diabète, atteinte liée au VIH ou au VHB, traitements en cours) doit être systématique avant de débiter tout traitement du VHB. La surveillance rénale est similaire chez les PVVIH co-infectées par le VHB que chez les PVVIH non co-infectées. Cette surveillance rénale est essentielle notamment avant de débiter le traitement par le ténofovir, du fait de la possible toxicité rénale de cet agent. Si le risque rénal est faible, la prescription du ténofovir sera associée à la surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine estimée selon la formule MDRD (Cf. annexe 4), phosphorémie, protéinurie et glycosurie), recommandée tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois. Chez les autres patients, cette surveillance doit être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 9 mois, puis tous les 6 mois. Cette surveillance rénale est essentielle pour adapter précocement la posologie des analogues en fonction de la clairance de la créatinine (Cf. tableau 3).

**Tableau 3 : Proposition d'adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléos(t)idiques en fonction de la clairance de la créatinine.**

		Clairance de la créatinine (MDRD, ml /min)					
		>50	30 - 49	10 - 29		<10	Hémodialyse
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)		300 mg/j	300 mg/2j	A discuter		Contre-indiqué	300 mg/7j*
Lamivudine (LAM)		100mg/j	50 mg/j**	15-29	5-14	<5	10 mg/7j*
				25mg/j**	15mg/j**	10mg/j**	
Entécavir	Naïf	0,5 mg/j	0,25 mg/j**	0,15 mg/j**		0,05 mg/j**/***	
	Lam-R	1 mg/j	0,5 mg/j**	0,3 mg/j**		0,1 mg/j**/***	

\* Après dialyse      \*\* Solution buvable

La conduite à tenir devant une baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir est similaire chez PVVIH co-infectées par le VHB que chez les PVVIH non co-infectées. L'arrêt du ténofovir expose au risque de réactivation du VHB pouvant conduire à une décompensation hépatique. Cependant, si l'arrêt du ténofovir s'impose, la prescription des nouveaux traitements doit tenir compte de l'historique des traitements anti-VHB et de l'existence d'éventuelles mutations du VHB et du VIH, générées par ces traitements. En l'absence de résistance à la lamivudine ou à l'emtricitabine, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. En présence de la mutation YMDD, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 1 mg une fois par jour, mais elle reste associée à un risque élevé d'échec virologique.

### **Arrêt des traitements anti-VHB**

Les traitements prescrits dans le cadre des combinaisons antirétrovirales et qui sont aussi efficaces sur la réplication du VHB ne doivent pas être arrêtés chez les PVVIH co-infectées par le VHB. Cet arrêt comporte un risque majeur de réactivation virale B, parfois sous la forme d'une hépatite aiguë sévère voire fulminante.

Après avis spécialisé, une décision d'arrêt des agents anti-VHB peut exceptionnellement être prise, mais seulement en cas de très bon contrôle virologique VHB (et au moins 6 mois après une séroconversion HBs) et s'il existe un inconvénient, du fait de problèmes de tolérance, à poursuivre le traitement. En effet, des cas de réactivations ont été rapportés après arrêt du traitement anti-VHB et malgré une séroconversion préalable<sup>[103]</sup>.

L'utilisation de schémas thérapeutiques antirétroviraux discontinus (par exemple quelques jours par semaine sans prise d'antirétroviraux) ne peut être proposée en l'état actuel des connaissances aux PVVIH co-infectées par le VHB.

## Dépistage et surveillance de l'entourage

La découverte d'un portage aigu ou chronique du VHB doit conduire aussi à faire un dépistage au sein de l'environnement familial et sexuel, afin de vacciner les personnes n'ayant jamais été en contact avec le VHB ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxie et traitements curatifs »](#)).

## Co-infection VIH-VHB-VHDelta

L'hépatite Delta (VHD) est une des causes d'hépatite chronique les plus agressives chez les PVVIH co-infectées par le VHB. De par son caractère déficient, le virus Delta a besoin de l'AghBs pour se répliquer. L'infection aiguë fait donc suite soit à l'acquisition simultanée du VHB et du VHD (co-infection VHB-VHD) soit à l'acquisition du VHD lors du portage chronique du VHB (surinfection Delta). Dans le premier cas, la clairance spontanée du VHD est très fréquente (le plus souvent après une hépatite très cytolytique qui peut être fulminante), tandis que l'évolution vers la chronicité intervient dans la grande majorité des cas lors des épisodes de surinfection <sup>[132, 133]</sup>.

La co-infection par le VHD est observée chez 12 % des PVVIH co-infectées par le VHB en France <sup>[103]</sup>. Le mode majeur de transmission chez les PVVIH est la toxicomanie intraveineuse (pour les personnes d'origine caucasienne) et les relations hétérosexuelles pour les migrants d'Afrique subsaharienne). Une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est trouvée chez environ 3 % des patients co-infectés VIH-VHB <sup>[102]</sup>.

Chez les PVVIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la co-infection VIH-VHB <sup>[134, 135]</sup> et le gradient de risque augmente entre la bi- la tri- et la quadri-infection VIH-VHB-VHD-VHC. En revanche, l'infection par le VHD ne semble pas influencer l'évolution de l'infection par le VIH <sup>[135]</sup>. Cependant le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse est significativement augmenté au cours des infections VIH-VHB-VHD.

Le dépistage de l'infection par le VHD est indispensable chez toutes les PVVIH co-infectées par le VHB. Les IgM anti VHD sont positives en phase aiguë, alors que seules les IgG sont positives en phase chronique. Le diagnostic d'infection est donc porté par une sérologie positive. Celle-ci doit conduire à la réalisation d'un dosage de la virémie VHD par PCR afin de déterminer s'il y a ou non une réplication virale Delta.

L'évaluation des lésions de fibrose chez les patients infectés de façon chronique par le VHB et le VHD est le plus souvent réalisée à l'aide d'une biopsie hépatique, les tests non invasifs n'étant pas validés dans cette situation. La biopsie hépatique reste l'examen de référence dans la co-infection VHB-VHD même si les tests non-invasifs de fibrose, non validés dans cette indication, sont de plus en plus utilisés.

L'évolution spontanée de l'hépatite Delta chez les patients infectés par le VIH se fait rarement vers la négativation de l'ARN Delta et de l'Ag HBs. Le phénomène d'interférence virale, bien décrit chez les patients co-infectés VHB, VHC et VHD, est majoré chez les patients également infectés par le VIH<sup>[106]</sup>, pouvant induire des fluctuations de la réplication de chacun de ces virus. Cela implique de répéter les quantifications virales avant de conclure à un ARN du VHD indétectable.

Le traitement antirétroviral doit être débuté d'emblée chez les PVVIH co-infectés par le VHB-VHD, en incluant une molécule efficace sur la réplication virale B (ténofovir préférentiellement). L'indication d'un traitement anti-VHD repose sur un ARN du VHD détectable et d'une fibrose significative ( $F \geq 2$ ). Le traitement actuellement recommandé au cours de l'hépatite Delta reste l'interféron pendant 48 semaines. L'objectif est l'obtention d'un ARN du VHD indétectable, atteint dans 30 % des cas<sup>[136]</sup>. Il est possible que la cinétique de décroissance de l'Ag HBs permette à l'avenir d'adapter la durée du traitement par interféron. Les analogues nucléos(t)idiques n'ont pas d'efficacité sur la réplication VHD, mais il a été récemment décrit au cours de ces traitements, une diminution de l'Ag HBs quantitatif, de l'ARN du VHD, des ALAT, et une amélioration pronostique<sup>[137]</sup>. Le développement de nouvelles molécules contre le VHD, incluant des inhibiteurs d'entrée bloquant le récepteur du taurocholate (sodium taurocholate cotransporting polypeptide ou NTCP), devrait permettre un progrès majeur dans le traitement du VHD<sup>[138]</sup>.

Dans les très rares cas où un traitement antirétroviral ne serait pas introduit d'emblée, un traitement par interféron pégylé alpha 2a seul peut être débuté (sur une durée d'au moins un an) afin d'essayer d'obtenir une efficacité à la fois sur le VHB et sur le VHD. S'il est inefficace et que le traitement antirétroviral n'est toujours pas débuté, le patient sera traité par un analogue sans activité anti-VIH.

# ÉDUCATION À LA SANTÉ

## Principes généraux et objectifs

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a inscrit « l'éducation thérapeutique du patient » dans le Code de la santé publique. Les objectifs de l'Éducation à la Santé (ES, terme moins biomédical) sont d'aider les patients à comprendre les maladies et les traitements, à coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible, et de maintenir ou d'améliorer la qualité de leur vie. Pour le traitement du VHC chez les personnes co-infectées, les buts de l'ES sont multiples.

### *Avant et pendant le traitement*

Les séances d'éducation à la santé faites par une équipe multidisciplinaire coordonnée selon les particularités des patients (infirmière d'ETP, hépatologue, infectiologue, diabétologue, diététicienne, psychologue/psychiatre, addictologue, alcoologue, assistante sociale, patients experts, associatif, médiateur/traducteur, pharmacien, médecin traitant...) sont nécessaires pour :

- évaluer les connaissances et les besoins du patient (environnement socio-familial et professionnel, contexte psychologique, prise en charge des addictions...);
- informer sur la maladie, les modes de transmission, les comorbidités et les facteurs pouvant aggraver le risque de fibrose (alcool, tabac, drogues, surpoids, alimentation déséquilibrée...) et fixer des objectifs précis avec le patient ;
- informer sur le traitement prescrit : modalités de prise, contraintes (pour l'hépatite C : prescription exclusive hospitalière actuellement, délivrance pour 28 jours de certains AVD), effets indésirables potentiels et leur gestion, interactions médicamenteuses - notamment avec auto-médications dont les plantes et les drogues récréatives ;
- aider le patient dans son planning de consultations et de prélèvements sanguins ;
- aider le patient à adhérer de façon optimale au traitement, pour augmenter les chances de succès thérapeutique ;

En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C, s'il y a beaucoup moins d'effets indésirables lors des traitements par AVD par rapport aux thérapies avec Peg-Interféron-ribavirine ± premiers inhibiteurs de protéase du VHC, la fatigue, les nausées, les maux de tête restent fréquents. La ribavirine reste parfois nécessaire. Les patients co-infectés VIH/VHC sont souvent plus fatigués que les mono-infectés lors de certains traitements par AVD <sup>[139]</sup>.



## ***Pendant le traitement***

Les séances d'éducation à la santé sont nécessaires pour :

- évaluer l'observance au traitement, l'absence d'automédication, la tolérance, l'efficacité du traitement et l'impact du traitement sur l'environnement du patient et sur sa qualité de vie ;
- anticiper assez tôt le renouvellement en pharmacie hospitalière (actuellement), à cause de la délivrance pour 28 jours seulement de certains AVD ;
- poursuivre la prise en charge des comorbidités

## ***Après le traitement et la guérison virologique (hépatite C)***

Des séances d'éducation à la santé doivent être proposées :

- si des pratiques à risque persistent afin d'éviter des réinfections, avec un rappel des mesures de prévention des IST ;
- pour dépister les réinfections au VHC et orienter les personnes pour une PEC rapide et ciblée ;
- pour accompagner le patient dans le dépistage et le suivi des complications de la maladie hépatique (dépistage du CHC..), en lui expliquant bien la différence entre éradication virologique du VHC et guérison de la maladie hépatique. Chez les patients cirrhotiques, il faut s'assurer de la compréhension du patient de l'intérêt de la poursuite du dépistage systématique des complications, en particulier du carcinome hépatocellulaire et s'assurer de sa motivation. Il est indispensable de souligner, auprès du patient et des correspondants médicaux, que le risque annuel de carcinome hépatocellulaire diminue après éradication virologique sans s'annuler notamment en cas de comorbidité persistante (consommation d'alcool ou anomalies métaboliques liées au surpoids).
- L'accompagnement psychologique ne doit pas être interrompu pour prévenir si besoin le sentiment d'abandon du patient par l'équipe soignante.
- Poursuivre la prise en charge des comorbidités (connues ou non, parfois majorées après le traitement, prise de poids éventuelle post-traitement) dans le but d'améliorer globalement la qualité de vie du patient.

La phase post-thérapeutique est importante en cas de rechute virologique (dont le risque doit être expliqué au patient de façon régulière avant et pendant le traitement) afin de prendre en charge les conséquences psychologiques et de proposer une nouvelle solution thérapeutique.

Les programmes d'éducation à la santé doivent être individualisés. Il ne doit pas y avoir d'*a priori*, ni de préjugés, sur l'observance chez les usagers de drogue, ou selon l'ethnie, l'âge, le genre, les conditions sociales, le taux de CD4 ou la consommation d'alcool.

Les interventions d'éducation à la santé sont efficaces pour améliorer l'observance mais les acquis dans l'éducation thérapeutique du VIH doivent être élargis et adaptés aux différentes populations (migrants, HSH, usagers de drogues...) <sup>[140, 141]</sup>.

Certains hôpitaux n'ont pas de programme d'éducation à la santé, il est alors souhaitable d'envoyer les patients vers les associations de patients qui réalisent des actions d'accompagnement, du soutien téléphonique ou des entrevues. Certaines associations ont des programmes d'éducation à la santé, pris en charge par des salariés ou bénévoles formés.

## **L'accompagnement associatif**

Les coordonnées d'associations de patients (SOS-Hépatites, AIDES, associations locales) et des lignes téléphoniques d'aide (SOS Hépatites, Hépatites info service, Santé info droits etc) seront fournies à tous les patients (Cf. annexe 1). Les associations peuvent jouer un rôle important dans l'écoute du patient et de son entourage, dans l'information sur la maladie, ses complications, les traitements et dans le soutien à l'observance au cours du traitement, ainsi qu'après. L'accompagnement associatif, sous forme d'entretiens individuels, ou par téléphone ou de groupes de paroles ne remplace pas l'éducation à la santé mais lui est complémentaire. Les actions d'accompagnement réalisées dans les associations peuvent intégrer un programme d'éducation à la santé (loi : L1161-3 du CSP). Les groupes d'auto-soutien, ou l'éducation par les pairs, permettent de confronter les expériences, les solutions en cas d'effets indésirables, le retraitement en cas d'échec, peuvent contribuer à une bonne observance, à poursuivre le dépistage des complications (CHC) et sont un soutien à la prévention de la réinfection (ex: accompagnement à l'injection). Certaines associations expérimentent des actions de réduction des risques chez les HSH (le 190, le Check Point, le Spot Aides) et d'autres pour les UDVI (Asud, Aides, MDM).

# CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE

## Importance épidémiologique et clinique

La cirrhose constitue la complication majeure de l'hépatite chronique C et représente un tournant critique dans l'évolution de cette maladie. L'histoire naturelle de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC se distingue de celle des patients mono-infectés par une progression plus rapide vers la cirrhose et par des conséquences plus graves <sup>[142]</sup>. D'autres facteurs que la co-infection proprement dite, interviennent également : l'insulino-résistance fréquemment observée dans cette population, la consommation d'alcool considérée comme excessive chez 35 % des patients de l'étude PROSPECTH, l'hépatotoxicité de certaines molécules antirétrovirales et le possible mais rare impact des syndromes de restauration immunitaire <sup>[2]</sup>. De nombreuses études et méta-analyses ont montré que la RVS chez les patients avec cirrhose compensée était associée à une diminution significative de l'incidence de la décompensation cirrhotique et du carcinome hépatocellulaire <sup>[143]</sup>. Ce point est crucial, car de nombreuses études suggèrent que la décompensation est plus fréquente et plus sévère chez les patients co-infectés au stade de cirrhose compensée comparés aux patients mono-infectés par le VHC <sup>[144, 145]</sup>.

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Le taux de mortalité chez les PVVIH avec cirrhose compensée est de 5,8 % par an depuis l'ère des antirétroviraux, plus élevé que chez les patients VIH non cirrhotiques ou chez les patients cirrhotiques non VIH <sup>[110]</sup>. Chez des patients co-infectés VIH et VHC, au stade de cirrhose compensée, non traités par les AVD, l'incidence de la décompensation hépatique était de 23 %, et la probabilité de décès de cause hépatique à 5 ans était de 13 % <sup>[146]</sup>. Parallèlement, la proportion des carcinomes hépatocellulaires a progressivement augmenté depuis 15 ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès liés au foie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC <sup>[147]</sup>. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur le plan immunovirologique VIH, et sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC <sup>[28]</sup>. Il est donc indispensable de faire un diagnostic précoce de la cirrhose, de mettre en place un suivi systématique et spécialisé par un hépatologue et de proposer une stratégie thérapeutique dont fait partie la transplantation hépatique pour les formes les plus sévères.

## Diagnostic

Le diagnostic de cirrhose est le plus souvent fait soit par une évaluation non invasive de la fibrose soit devant des critères cliniques, biologiques ou échographiques. Le Fibroscan® permet d'obtenir de bonnes valeurs prédictives positive (proches de 90 et 80 %) et négative (proches de 100 %) de

cirrhose aux seuils de 14,5 kPa pour la co-infection VIH-VHC et de 9,4 kPa pour la co-infection VIH-VHB (Cf. sections « Hépatite chronique C : diagnostic et bilan initial » et « Co-infection VIH-VHB »). D'autres critères cliniques et biologiques peuvent aider au diagnostic : thrombopénie d'hypertension portale, signes d'insuffisance hépatocellulaire, décompensation clinique de la maladie, foie dysmorphique à l'échographie avec hypertrophie du segment I, inversion du flux dans la veine porte à l'écho-doppler. En cas de discordance entre le résultat de Fibroscan® et la présentation clinique et/ou biologique, un test biologique sera réalisé, ou une PBH en cas de discordance persistante ou de comorbidité associée ou suspectée.

## Suivi - dépistage des complications

Un suivi systématique doit être mis en place en collaboration avec les équipes d'hépatologie. L'indication d'une fibroscopie œsogastroduodénale doit être évaluée dès le diagnostic posé, afin d'identifier la présence éventuelle de varices œsophagiennes pouvant nécessiter une prophylaxie par béta-bloquants. Une attention toute particulière doit être portée sur le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de CHC existe chez tout patient cirrhotique, et persiste même longtemps après éradication du VHC chez les personnes cirrhotiques (même s'il est moins important qu'en l'absence d'éradication virale C) <sup>[148]</sup>.

Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique tous les 6 mois, faite par un radiologue ou un hépatologue formé dans le dépistage de cette maladie. Cette stratégie permet de dépister les CHC curables, c'est à dire si possible, uniques et de taille inférieure à 5 cm de diamètre <sup>[149]</sup>. Un dosage de l'alpha-foeto-protéine est aussi à réaliser tous les 6 mois. Combiné à l'échographie hépatique, ce dosage permet d'augmenter le taux de dépistage de 6 à 8 %. Un dosage normal n'élimine pas le diagnostic de CHC car seulement 10 à 20 % des tumeurs à un stade précoce sont associées à un taux élevé (mais sont alors plus agressives). A l'inverse, une élévation peut accompagner une exacerbation de l'atteinte hépatique. Un seuil de 20 ng/mL offre une bonne sensibilité mais une spécificité faible, tandis qu'un seuil de 200 ng/mL fait chuter la sensibilité à 22 % mais avec une spécificité élevée <sup>[118]</sup>.

## Traitement de la cirrhose décompensée

La cirrhose décompensée est définie par un score de Child-Pugh  $\geq$  B7. Le score MELD au moment du diagnostic de cirrhose et ses variations à partir du premier évènement clinique de décompensation sont un bon facteur prédictif de décès <sup>[150]</sup>.

Peu d'études utilisant les AVD ont inclus des patients co-infectés par le VIH et le VHC au stade de cirrhose décompensée. En cas de mono-infection par le VHC, la RVS est associée à une réduction de

l'hypertension portale, une diminution des épisodes de décompensation et une amélioration de la survie. Les taux de RVS sont en général plus faibles, y compris avec les nouveaux agents AVD, chez les patients cirrhotiques décompensés que chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose compensée. L'EASL et l'AASLD recommandent d'utiliser chez ces patients des stratégies combinant sofosbuvir + daclatasvir ou ledipasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines en fonction des génotypes <sup>[151-155]</sup>. Le simeprevir, les combinaisons ombitasvir+paritaprevir sont contre-indiqués, chez les patients Child-Pugh B≥7. Les résultats des principales études sofosbuvir+inhibiteur NS5A sont rapportés dans le **tableau 1** <sup>[151-153, 155]</sup>. Dans la plupart de ces études, on note une diminution du taux de RVS chez les patients Child-Pugh C comparés aux patients Child-Pugh B <sup>[152, 153]</sup>. La ribavirine présente un intérêt si on opte pour une stratégie à 12 semaines et chez les patients de génotype 3 <sup>[154, 155]</sup>.

**Tableau 1 : Données thérapeutiques chez les personnes mono-infectées par le VHC avec cirrhose décompensée**

Nom de l'étude	Population de l'étude	Traitement	Durée	Taux de réponse virologique soutenue	Source
<b>SOLAR-1</b>	<b>CTP B/C (G1 99 %)</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	CTP B (N=59) 12S 87 % / 24S 89 % CTP C (N=49) 12S 86 % / 24S 87 %	[151]
<b>SOLAR-2</b>	<b>CTP B/C (G1 88 %)</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	CTP B (N=53) 12S 87 % / 24S 96 % CTP C (N=51) 12S 85 % / 24S 78 %	[152]
<b>ALLY-1</b>	<b>CTP B/C (G1 75 %, G3 10 %)</b>	SOF+DCV+RBV	12S	CTP B (N=32) 94 % CTP C (N=16) 56 %	[153]
<b>ASTRAL-4</b>	<b>CTP B (G1 78 %, G3 15 %)</b>	SOF-VPV ±RBV	12S / 24S	SOF-VPV(N=180) 12S 83 % / 24S 86 % SOFVPV+RBV(N=87) 12S 94 %	[155]

## Transplantation hépatique

La TH est le traitement de référence de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire. Chez les patients cirrhotiques, le score MELD conditionne l'accès à la greffe, le principe général étant que la priorité est donnée aux patients les plus graves, indépendamment de l'ancienneté sur liste d'attente. L'absence d'adéquation entre le nombre de patients inscrits et le nombre de greffons proposés chaque année fait que les patients avec un score MELD < 25 ont du mal à accéder à la TH. Chez les patients avec CHC, le score AFP est utilisé par l'Agence de la biomédecine pour sélectionner les patients avec un faible risque de récurrence post-TH. Ce score combine 3 variables : le taux d'αFP, le nombre de nodules, et la taille du plus gros nodule. Les

patients inscrits pour CHC sont généralement greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai qui sera d'autant plus court que la cirrhose sous-jacente évaluée par le score MELD est sévère.

L'infection VIH contrôlée par antirétroviraux n'est plus une contre-indication à la TH. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de patients co-infectés par le VHC. Avant l'arrivée des AVD, les résultats de la TH dans cette indication étaient altérés par la sévérité de la récurrence de l'infection VHC sur le greffon, avec une survie du greffon à 5 ans de l'ordre de 50 %. Les AVD ont totalement transformé ce pronostic, puisque la récurrence est maintenant facilement et efficacement traitée.

L'évaluation de la gravité de la maladie doit être faite en utilisant le score MELD (INR+ créatinine+ bilirubine ; [www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com), Cf. annexe 3). L'aggravation progressive du score MELD sur un suivi semestriel régulier, et ceci dès un score de MELD à 12, doit faire adresser le patient à un centre de transplantation hépatique pour prise de contact initial. Certaines complications spécifiques, telles qu'une ascite réfractaire aux traitements médicaux ou une encéphalopathie hépatique chronique, représentent des indications de transplantation hépatique, y compris chez les patients à score de MELD <15<sup>[156]</sup>.

Deux questions restent débattues :

**1/ Faut-il traiter l'infection par le VHC (résultats virologiques présentés ci-dessus) avant ou après la TH ?**

Il y a très peu d'études concernant le traitement de la récurrence du VHC après TH chez les patients co-infectés. Dans la cohorte CUPILT ANRS CO23, 16 patients ont été traités dans un délai médian de 19 mois après la TH avec des combinaisons basées sur le sofosbuvir, et la RVS était de 94 %. Une autre étude portant sur 7 patients traités de façon similaire a rapporté une RVS de 100 %<sup>[157]</sup>. Les résultats dont nous disposons concernent essentiellement les patients mono-infectés par le VHC (**tableau 2**). En synthèse, l'association sofosbuvir+inhibiteur NS5A (ledipasvir ou daclatasvir) pendant 12 semaines est la stratégie de référence<sup>[151-153, 158]</sup>. La RVS varie de 60 à 98 %, en fonction du génotype, de la durée de traitement et de la sévérité de la récurrence. Le simeprevir est abandonné en raison de ses moins bons résultats en cas de récurrence sévère, notamment chez les patients de génotype 1a et de ses interactions avec la ciclosporine<sup>[159]</sup>. La combinaison 3D+ribavirine n'a été testée que chez des patients avec des lésions de fibrose modérée ( $\leq$ F2) et présente la difficulté d'interactions médicamenteuse obligeant à adapter la posologie des inhibiteurs de la calcineurine<sup>[160]</sup>. Ces bons résultats obligent à reconsidérer le « dogme » du traitement de tous patients porteurs du VHC avant la TH. Trois situations plaident pour un traitement post-TH : patients avec cirrhose décompensée proches de la greffe (MELD  $\geq$ 25), patients avec fonction rénale altérée (DFG < 30ml/mn) rendant difficile l'utilisation du sofosbuvir, patients avec CHC et MELD > 10 pour lesquels l'amélioration du MELD après RVS serait responsable d'un allongement de la durée d'attente. Dans tous les cas, la décision de traiter avant la greffe doit être prise en concertation étroite avec le centre de TH.



**Tableau 2 : Données thérapeutiques post transplantation chez les personnes mono-infectées par le VHC**

Nom de l'étude	Traitement	Durée	Taux de réponse virologique soutenue	Source
<b>SOLAR-1</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	F0-F3 (N=111) 12S 96 % / 24S 98 % CTP A (N=51) 12S 96 % / 24S 96 % CTP B (N=52) 12S 85 % / 24S 88 % CTP C (N=9) 12S 60 % / 24S 75 %	[151]
<b>SOLAR-2</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	F0-F3 (N=101) 12S 93 %/24S 100 % CTP A (N=67) 12S 100 %/24S 96 % CTP B (N=55) 12S 95 %/24S 100 % CTP C (N=8) 12S 50 %/24S 80 %	[152]
<b>ALLY-1</b>	SOF+DCV+RBV	12S	F0-F4 (N=53) 84 %	[153]
<b>ASTRAL-4</b>	SOF+DCV±RBV	12S / 24S	F0-F4 (N=137) 96 %	[158]

**2/ En cas de traitement efficace avant la TH, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de liste des patients candidats à la TH ?**

Dans la plupart des études qui rapportent les résultats du traitement des patients au stade de cirrhose décompensée, la guérison virologique s'accompagne d'une amélioration de la fonction hépatique et donc du score MELD en moyenne chez 50 % des patients <sup>[152-155]</sup>. Plusieurs facteurs prédictifs de cette amélioration ont été mis en évidence, avec parfois des résultats contradictoires : score MELD et/ou Child-Pugh initial, taux d'albumine initial, âge du patient, natrémie initiale. Il faut également tenir compte du fait que certains patients s'aggravent malgré la guérison virologique. Un score MELD >20 pourrait être « un point de non retour ». Dans une étude rétrospective, multicentrique, européenne, portant sur 103 patients inscrits sur liste d'attente de TH pour cirrhose décompensée sans CHC, 19 % des patients ont pu être sortis de liste d'attente après RVS <sup>[161]</sup>. Les facteurs prédictifs de délisting étaient : MELD initial, diminution du MELD et amélioration de l'albuminémie après 12 semaines de traitement.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### Usagers de drogues

#### *Usage de drogues par voie intraveineuse*

Les spécificités chez les usagers de drogues sont les suivantes :

- prévalence élevée de l'hépatite C
- plus d'infections plurigénotypiques : dans ce cas, il faut traiter avec la combinaison la plus pangénotypique (sofosbuvir et inhibiteur de la NS5A, en particulier le velpatasvir voire le daclatasvir)
- plus de comorbidités hépatologiques (co-infection par le VHB plus ou moins delta), plus de comorbidités comme la consommation excessive d'alcool, de toxicité hépatique des produits utilisés
- difficultés de prise en charge sociale
- difficultés d'accès aux soins en raison d'une appréhension du personnel soignant quant à un défaut d'observance : des études réalisées chez certains patients, en particulier des patients recevant un traitement substitutif ne confirment pas ce point
- plus de réinfections virales en raison de la persistance du facteur de risque de contamination ; comme chez les patients HSH, le traitement de l'hépatite au stade aigu est un enjeu important chez cette population, dans le but de limiter la diffusion du virus.

L'éducation thérapeutique est particulièrement importante afin de d'améliorer la compliance, de limiter le nombre de réinfections, de prendre en charge les co-morbidités. Elle doit idéalement être prolongée après l'obtention de l'éradication virologique.

#### *Usage de drogues en contexte sexuel : SLAM et Chemsex*

Le chemsex signifie la prise de produits psychoactifs dans un contexte sexuel gay (HSH) et le SLAM concerne l'injection par voie intraveineuse des nouveaux produits de synthèse (NPS).

En effet, depuis une dizaine d'années, des NPS, plus de 450 au niveau européen, sont apparus sur le marché des drogues récréatives <sup>[162]</sup>, et ils comprennent les cathinones de synthèse (4 MEC, 3 MMC...), les phénylaminés (MDMA, amphétamines) et les cannabinoïdes de synthèse, mais aussi des dérivés de pipérazines (BZP, mCPPP), les tryptamines (DMT) ou de nouveaux opioïdes. La méphédronne (4MMC) étant le dérivé qui a suscité le plus d'engouement dans le milieu festif gay. A la suite de plusieurs décès, cette drogue a été classée comme stupéfiant en 2010. Elle a été remplacée par un grand nombre de molécules, de structure chimiques voisines et aux effets approchants (4-MEC, 3-MMC, methylone, buphédronne, MDPV, 3,4 DMMC, pentédronne, butylone etc.), vendues sur

des centaines de site internet, entre 8 et 20 euros/gr, où ces produits sont souvent désignés comme "Research chemicals" ou "Designer drugs" (en poudre, cristaux, comprimés...) <sup>[163, 164]</sup>. Tous les dérivés des cathinones ont été classés comme stupéfiants en 2012. Les NPS commandés ne sont pas forcément ceux qui sont reçus et consommés. La méphédronne et ses dérivés provoqueraient une libération spectaculaire mais de courte durée de la sérotonine, de la noradrenaline et/ou de la dopamine dans le cerveau (selon NPS), supérieure à celle induite par la MDMA (ecstasy) et à beaucoup d'amphétamines, ce qui expliquerait le potentiel très addictif de ces molécules .

Ces NPS d'accès facile sont utilisés au départ en contexte sexuel par les HSH souvent séropositifs, pour la désinhibition, l'exaltation, l'euphorie, l'empathie, l'augmentation de l'endurance et du plaisir sexuel et expérimenter de nouvelles pratiques hard, dans des soirées de groupe privées en majorité (réseaux sociaux). Les hétérosexuels usagers de drogues s'injectent aussi ces NPS, mais hors contexte sexuel, avec moins de risques de transmission d'IST et d'hépatites. Ces produits peuvent être sniffés, avalés, ou injectés par voie IM ou IV (SLAM -effet le plus fort et le plus rapide) ou par voie rectale.

Ils créent une forte dépendance qui entraîne des consommations de plus en plus fréquentes (parfois 1 injection/30 minutes, toute la nuit, voire plus) lors d'une session chemsex, qui peut durer 2 ou 3 jours. Le risque de surdose et d'overdose est réel, et plusieurs décès ont été rapportés avec chacun de ces NPS (souvent mélangés entre eux, plus des stimulants érectiles).

La durée d'action de ces produits est de 30 mn à 5 heures, avec un retour à la normale très variable d'un individu à l'autre. La phase de « descente » dure en moyenne 48 heures, marquée par une grande fatigue, des troubles de la concentration, des palpitations, de l'anxiété, des céphalées et un syndrome dépressif. Des troubles psychiatriques sévères ont été observés. Il n'est pas rare de retrouver des difficultés d'observance aux traitements antirétroviraux avec oublis ou rupture de traitement chez des patients jusque-là bien observants <sup>[165]</sup>.

Sur le plan social, de nombreux usagers jusque-là bien insérés décrivent un cercle amical de plus en plus restreint aux autres consommateurs, le sexe devenant un prétexte à l'injection de NPS, des ruptures de couple, ainsi que des difficultés professionnelles (absences itératives, arrêts de travail renouvelés, pertes de performance, voire perte d'emploi). La désocialisation et la perte d'emploi sont plus redoutés que les problèmes de santé par les usagers, qui ne se reconnaissent pas comme toxicomanes.

Les médecins et soignants (infirmiers, psychologues, médecin traitant..) impliqués dans le suivi des HSH vivant avec le VIH doivent être en capacité d'identifier ces pratiques et d'orienter la personne. Devant des hématomes et/ou des abcès sur les bras ou jambes, une perte de poids, un changement d'humeur, une remontée de la charge virale, une AEG, des demandes répétées d'arrêts de travail, des dépistages positifs répétés d'IST, une réinfection par le VHC, il est recommandé de poser des questions directes sur la consommation de produits et d'adresser la personne au

psychologue, psychiatre, sexologue, addictologue, CSAPA, CAARUD ainsi qu'aux associations de soutien, selon les demandes et besoins.

Sur le plan thérapeutique, la préparation au changement est longue, car l'ambivalence entre arrêter ces produits et les continuer semble venir pour beaucoup de l'incapacité à envisager une sexualité sans injections, encore moins sans produits. Des thérapies brèves comme les entretiens motivationnels ou les approches cognitivo-comportementales peuvent être bénéfiques. L'identification, l'exploration et la résolution de cette ambivalence permettent au patient de changer de comportement. Le patient trouve lui-même ses objectifs et les arguments pour le changement.

Certains patients préféreront les groupes d'auto-support (Narcotiques Anonymes et Dépendant Affectif et sexuel, plateforme d'Asud). Des adresses utiles sont listées en **Annexe 2**.

Les sevrages, le plus souvent ambulatoires, doivent s'accompagner d'un suivi médical et psychologique très régulier, pour anticiper les rechutes, fréquentes.

Le déficit d'outils de réduction des risques adaptés, la diversité des NPS (>450 substances), leur vitesse de renouvellement (2 nouveaux NPS par semaine) et ce contexte d'addiction sexuelle rendent caduques les anciens schémas d'interventions de réduction des risques. Les acteurs de réduction des risques (CSAPA, CAARUD, addictologues et associations) doivent se former au contexte pour pouvoir définir une réduction des risques adaptée. Des recherches observationnelles sont nécessaires pour quantifier le phénomène et affiner ses caractéristiques (majorité de VIH+, place de l'addiction sexuelle...), afin de pouvoir développer et adapter la prise en charge.

## HSH

Les HSH, *a fortiori* ceux contaminés par le VIH constituent désormais une population prioritaire pour le dépistage, la prise en charge, le maintien dans le parcours de soins, le traitement et la prévention du risque de re-contamination par le VHC. Les cas de transmission sexuelle du VHC sont en augmentation dans nombre de pays : France, Canada, Royaume-Uni... D'après un récent rapport de la cohorte EuroSIDA <sup>[166]</sup>, les risques de contracter une infection par le VHC pour les PVVIH ont augmenté de 4 % par année entre 2002 et 2013. Dans la cohorte suisse VIH <sup>[13]</sup>, les taux d'incidence de l'infection par le VHC chez les HSH a augmenté de 18 fois de 1998 à 2011. La prévalence des infections chroniques à VHC a ainsi augmenté en France chez les HSH séropositifs pour le VIH (de 4 à 6 %), alors même qu'elle est en baisse chez les UDI sous l'effet des politiques de réduction des risques (de 93 à 87 %) <sup>[167]</sup>. Ce qui conduit à une baisse de la proportion globale de patients VIH-VHC (de 22-24 % à 16-18 %) <sup>[167]</sup>. Au cours de la prochaine décennie, les modélisations suggèrent que 94 % des infections seront imputables à des personnes à risque élevé, correspondant à 7 % de la population HSH <sup>[31, 167]</sup>.

Des études épidémiologiques ont montré que les nouveaux foyers épidémiques de VHC sexuellement transmissibles sont actuellement limités en grande partie aux HSH infectés par le VIH avec des clusters d'infections par le VHC responsables de nombreuses contaminations au stade d'hépatite C aiguës <sup>[168]</sup>. Leur association avec des activités sexuelles très insertives (fist-fucking) et/ou sous l'influence de nouveaux produits de synthèse (chemsex, consommation de nouveaux produits de synthèse (NPS) et pratiques d'injections = SLAM), a été observée dans certains de ces clusters. Il faut de plus noter que l'importance épidémiologique des hépatites aiguës C est possiblement sous-évaluée du fait d'un dépistage et d'une définition des cas trop restreints, comme montré dans une étude américaine récente <sup>[32]</sup>. Une autre caractéristique du VHC acquise sexuellement est l'émergence d'épidémies d'IST concomitantes dans la même communauté.

Si le principal facteur de risque pour l'hépatite C demeure, au niveau mondial, l'usage de drogue injectable, le profil épidémiologique du VHC a changé avec une tendance à la hausse de la transmission sexuelle de l'hépatite C et ce, pas uniquement chez les HSH VIH+. Chez les HSH, les relations sexuelles non protégées, possiblement reliées à la consommation de crystal-meth et des cathinones, semblent dorénavant être le principal facteur de risque de l'infection au VHC incidente (Cf. section « Situations particulières - usagers de drogues »).

A noter le poids croissant que constitue le traitement anti VHC comme outil de prévention collective (TasP) depuis les précédentes recommandations. Des données épidémiologiques et un travail de modélisation au Royaume-Uni suggèrent une épidémie persistante du VHC chez les HSH VIH+ diagnostiqués en dépit des taux de traitement élevés. Des réductions substantielles dans la transmission du VHC pourraient être atteintes grâce à l'intensification des AVD et des interventions comportementales modérément efficaces <sup>[31]</sup>.

Il existe enfin un risque important de re-contamination après traitement efficace d'une hépatite C aiguë chez les PVVIH, essentiellement chez les HSH, lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque. Ce risque (de 32/1000 personnes-années soit un risque de 15 % à 5 ans) est plus important chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH à haut risque, <sup>[50]</sup> même si celui-ci a été revu à la baisse depuis. Le taux de réinfection dans les suites du traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux chez les HSH <sup>[48]</sup>.

En cas de (re)contamination VHC chez les HSH, il faut déterminer et traiter ceux qui sont à haut risque pour le(s) partenaires (effet TasP) après discussion en RCP, qui sont adaptées à la complexité de ces cas et à leur nécessaire approche pluridisciplinaire. Il est recommandé de retraiter le nouvel épisode comme n'importe quelle hépatite C aiguë, notamment pour casser la chaîne de transmission, tout en renouvelant les mesures de prévention et de dépistage. La constitution d'observatoires et la réalisation d'études d'intervention ciblées sur ces groupes à risque doivent être encouragées, pour préciser et démontrer l'impact des mesures de réduction des risques (Cf. section « Hépatite C aiguë »).

## Grossesse

### *Avant la grossesse*

Les femmes en âge de procréer, en raison d'un âge jeune et du sexe féminin, ont habituellement des lésions de fibrose peu évoluées et n'ont pas toujours bénéficié d'un traitement antiviral C. Cependant, et en raison de la possibilité de transmission materno-fœtale, il est possible de traiter toutes les femmes vivant avec le VIH avec un désir de grossesse, quel que soit le degré de sévérité de la fibrose.

### *Pendant la grossesse*

Le risque de transmission materno-fœtale est rare d'environ 3 % et varie en fonction de la charge virale VHC et du statut immunitaire chez les PPVIH (augmentation du risque si charge virale VHC élevée et statut immunitaire médiocre).

Le traitement par AVD est contre-indiqué par la grossesse et l'allaitement. Il faut souligner le fait que la grossesse est également contre-indiquée chez les patientes ayant été traitées il y a moins de 6 mois par ribavirine. De même, une contraception est absolument indispensable chez un patient traité par ribavirine il y a moins de 4 mois en raison d'une tératogénicité de cette molécule.

Il est indispensable de vérifier la contraception des patients traités par AVD et de leur conjoint et d'effectuer des tests de grossesse chez les patientes et chez les conjointes des patients traités par ribavirine.

## Insuffisants rénaux

Les patients insuffisants rénaux présentent de nombreuses spécificités vis à vis de l'hépatite C.

### *Prévalence*

La prévalence de l'infection est supérieure à celle de la population générale en raison de facteurs de risque de contamination plus fréquents :

- transfusions de produits dérivés du sang chez les patients insuffisants rénaux sévères ou dialysés en raison d'une anémie fréquente, en particulier avant l'utilisation d'érythropoïétine,
- contamination par le greffon,
- patient polymédicalisé,
- contamination par la dialyse elle-même.



## **Évolution de l'hépatite chez les patients ayant une néphropathie**

Si l'évolution de la fibrose est relativement faible en période de dialyse, elle s'accélère après la greffe en raison du statut d'immunosuppression de ces patients, expliquant une diminution de la survie du patient après la greffe lorsqu'il est infecté par le VHC par rapport aux patients non infectés, en raison d'une surmortalité de cause hépatique.

De même, la mortalité du greffon est augmentée chez les patients infectés par le VHC par rapport aux autres, en particulier en raison de la néphropathie liée au VHC (récidive d'une néphropathie liée au VHC sur le greffon ou forme de novo) et des complications rénales de la cirrhose.

Cependant, il est préférable de greffer les patients infectés par le VHC, plutôt que de poursuivre la dialyse, en raison d'une diminution de la survie des patients restant en dialyse par rapport aux patients greffés.

Chez les patients en attente de greffe rénale, l'infection par le VHC est un obstacle à la greffe rénale seule en cas de cirrhose sans éradication virale, en raison du risque de décompensation de cirrhose après la transplantation, nécessitant alors une double greffe hépatique et rénale, avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité de la greffe.

## **Intérêt de l'éradication virologique**

Des études ont montré chez des patients infectés par le VHB dont la réplication virale est contrôlée par des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques et chez les patients infectés par le VHC répondeurs virologiques soutenus, que la morbi-mortalité était analogue à celle des patients non infectés suggérant que le contrôle de la réplication virale B ou C pouvait annuler cette surmortalité liée à l'infection virale. Ceci est un argument majeur pour traiter tous les patients dialysés, en attente de greffe ou greffés rénaux.

## **Caractéristiques pharmacocinétiques**

La plupart des AVD ont des caractéristiques pharmacocinétiques permettant leur utilisation sans modification de leur posologie quelle que soit la fonction rénale ; cependant, les concentrations de sofosbuvir et de son métabolite principal, le GS-331007 sont augmentées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn ; le sofosbuvir n'a pas l'AMM dans ce contexte. Si les premières études pharmacocinétiques étaient en faveur de son utilisation à des posologies de 400 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine (un comprimé après chaque dialyse), des études de vraie vie récentes ont suggéré une efficacité et une tolérance correcte à des posologies de 400 mg/j<sup>[169]</sup>.

Il faut souligner le fait que la ribavirine est mal tolérée chez les patients insuffisants rénaux, en particulier au stade de dialyse, en raison d'effets secondaires hématologiques à type d'anémie fréquente et profonde et peu sensibles à l'érythropoïétine expliquées par l'accumulation du métabolite de la ribavirine dans les érythrocytes .

Des études, réalisées spécifiquement chez les insuffisants rénaux et les dialysés, ont montré d'excellentes efficacité et tolérance des combinaisons par grazoprevir-elbasvir et paritaprevir-ombitasvir-dasabuvir sans ribavirine, suggérant de privilégier ces combinaisons dans cette population si les patients sont infectés par un génotype 1 b, à l'exception des patients ayant une cirrhose décompensée (qui contre-indique l'utilisation d'inhibiteurs de protéase) et en l'absence d'interactions médicamenteuses.

# HÉPATITES VIRALES A ET E

## Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A peut infecter beaucoup de personnes vivant avec le VIH, particulièrement les voyageurs (avec une contamination entérique), les usagers de drogues intraveineux (par contamination sanguine) et les homosexuels masculins (avec transmission par voie sexuelle). La séroprévalence de l'hépatite A au sein de la population infectée par le VIH varie de 37,2 % à 72,7 % dans les quelques études françaises <sup>[170, 171]</sup>, proche de 100 % chez les personnes originaires d'Afrique.

L'infection par le VIH et le statut immunovirologique n'impactent pas significativement sur l'histoire naturelle de l'hépatite A, même s'il a été avancé que l'infection par le VIH pouvait augmenter la durée de la virémie VHA, et que l'infection aiguë VHA contribuait à augmenter la répllication virale VIH. L'hépatite A aiguë est le plus souvent symptomatique. S'il a été rapporté un risque plus important d'hépatite A fulminante en cas de co-infection VHC notamment, la fréquence semble rester faible et ce sur-risque potentiel n'a pas été observé chez les PVVIH.

La prévalence et les facteurs de risque d'acquisition de l'hépatite A chez les personnes infectées par le VIH, et l'existence d'une possibilité de prévention vaccinale, justifient la réalisation systématique d'une sérologie IgG VHA chez les personnes infectées par le VIH, *a fortiori* lorsqu'affectées d'une hépatopathie chronique. La bonne efficacité et la tolérance du vaccin légitiment la réalisation de la vaccination anti-VHA des personnes infectées par le VIH avec une sérologie négative, telles que le prévoient les recommandations générales, incluant les homosexuels masculins, la vie en communauté en situation d'hygiène précaire ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)).

La vaccination anti-VHA est désormais prise en charge pour les patients porteurs d'une hépatite B ou C. Enfin, l'hépatite A aiguë est soumise à la déclaration obligatoire.

## Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN non enveloppé découvert en 1990 à l'occasion d'épidémies d'hépatite aigue d'allure virale à transmission oro-fécale en Inde. Il existe 4 géotypes responsables, schématiquement de deux profils épidémiologiques différents :

- les géotypes 1 et 2 responsables d'épidémies transmises par l'eau de boisson dans les pays aux conditions sanitaires défavorables, pouvant toucher les voyageurs ;

- les génotypes 3 et 4, responsables de cas sporadiques, et transmis par ingestion de viande insuffisamment cuite (porc notamment) <sup>[172]</sup>.

L'hépatite E est classiquement décrite comme une hépatite aiguë dont l'histoire naturelle s'apparente à celle de l'hépatite A, avec une période d'incubation qui va de 15 à 60 jours. Des formes fulminantes ont été décrites en particulier chez la femme enceinte, de même que, de façon plus exceptionnelle, tout un spectre de manifestations non hépatiques, en particulier neurologiques (polyradiculonévrite, paralysie oculomotrice notamment). Des cas de transmission par voie sanguine ont également été rapportés.

Chez les patients immunodéprimés (transplantés sous immunosuppresseurs, patients porteurs d'hémopathie et exceptionnellement VIH), des formes prolongées ont été décrites. L'évolution s'apparente alors à celle d'une hépatite chronique. Elle est souvent asymptomatique et marquée par une élévation isolée des ALT et des AST, mais pourrait conduire rapidement à une cirrhose comme rapporté chez quelques patients infectés par le VIH avec un taux faible de CD4 <sup>[173-175]</sup>.

Les études épidémiologiques menées hors de France chez des patients infectés par le VIH, ont montré une séroprévalence basse de 3 à 9 %, ne différant pas de la population générale <sup>[176-178]</sup>. En France, une étude épidémiologique récente chez un peu plus de 10000 donneurs de sang a mis en évidence une prévalence des IgG de 22.4 % (8-86.4 %) et des IgM de 1 % (0-4.6 %) avec des disparités régionales, puisque la prévalence des IgG était < 30 % dans le Nord-Est, le Sud-Ouest et la régions PACA-Corse <sup>[179]</sup>. Les facteurs de risque associés à une séroprévalence élevée étaient l'âge, la consommation de saucisses de porc et de sanglier. La consommation d'eau minérale était un facteur protecteur.

Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut donc savoir rechercher l'hépatite E devant une cytolyse non expliquée, aiguë ou persistante. Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et sur la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles, cette analyse pouvant être particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.

La majorité des cas guérissent spontanément sans traitement mais plusieurs publications ont fait état de l'efficacité de la ribavirine chez des patients immunodéprimés chez lesquels l'immunosuppression ne peut être levée <sup>[180]</sup>. Celle-ci peut être prescrite à la posologie de 800 mg/jour pendant 3 mois. L'efficacité du sofosbuvir a récemment été suggérée dans un système in vitro type replicon sur une souche VHE de génotype 3 <sup>[181]</sup>.

## Points forts

### Hépatite C

- L'infection par le VHC concerne 16 à 19 % des personnes infectées par le VIH en France.
- Le nombre des hépatites C aiguës est élevé chez les HSH.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite C.
- Les personnes co-infectées VIH-VHC ont potentiellement deux profils différents :
  - l'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et en conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose ;
  - l'autre correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, avec des antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques, et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées VHC.
- Le VHC est associé chez les PVVIH à des manifestations extra-hépatiques (définissant le syndrome VHC) qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion diagnostique et thérapeutique.
- La mortalité hépatique resterait la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC (43 % de l'ensemble des causes en 2010).
- Les taux de réponses aux traitements anti-VHC par AVD chez les PVVIH sont comparables à ceux observés chez les personnes mono-infectées VHC, avec des taux d'échec faibles (moins de 5 %).
- Les spécificités des traitements par AVD chez les patients co-infectés sont la nécessité du maintien du contrôle de l'infection par le VIH, et le dépistage des réinfections et des facteurs de risque de réinfections (notamment l'usage de drogues en contexte sexuel), plus fréquents dans cette population que chez les mono-infectés.
- Il existe actuellement en France une forte dynamique de mise sous traitement anti-VHC des PVVIH co-infectés, mais avec une disparité selon les centres expliquant que tous les patients ne soient pas encore traités.
- Les programmes d'éducation à la santé doivent être individualisés et adaptés aux PVVIH co-infectés.
- Il ne doit pas y avoir d'*a priori* ni de préjugés sur des problèmes d'observance chez les usagers de drogue, ou selon l'ethnie, l'âge, le genre, les conditions sociales, le taux de CD4 ou la consommation d'alcool.
- L'éducation thérapeutique est particulièrement importante afin de d'améliorer l'observance, de prendre en charge les co-morbidités (alcool, syndrome métabolique), et pour limiter le nombre de réinfections;
- Il existe en effet un risque de recontamination après traitement d'une hépatite C, essentiellement chez les HSH (Cf. *infra*), lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque (notamment usage de nouveaux produits de synthèse en contexte sexuel).
- Les nouveaux modes de contamination justifient de développer de nouveaux moyens de prévention et de nouveaux schémas d'interventions de réduction des risques.

## Hépatite B

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 % chez les patients infectés par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- L'hépatite Delta, responsable d'hépatite chronique plus agressive, concerne 12 % des patients co-infectés par le VIH et le VHB.
- L'éradication du VHB n'est que rarement obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue avec le risque potentiel de sélectionner des variants résistants.

## Cirrhose

- La cirrhose constitue la complication majeure des hépatites chroniques B et C et représente un tournant critique dans l'évolution de ces maladies.
- Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) des patients co-infectés VIH-VHC surviennent même lorsque ceux-ci sont bien contrôlés sur le plan immunologique, à un âge plus jeune et sont dépistés à stade plus avancé que chez les patients mono-infectés par le VHC.
- Le risque de CHC persiste après éradication virale C et justifie la poursuite d'un suivi régulier.
- Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH-VHC sont moins bons que ceux des patients mono-infectés, notamment du fait de la discussion trop tardive de la transplantation.



## ***Le groupe d'experts recommande :***

### **Chez tous les patients :**

- de renforcer les messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC notamment chez les usagers de drogues et les HSH (AII) ;
- de rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB (et VHD) lors de la découverte d'une infection par le VIH et de maintenir une surveillance sérologique semestrielle chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AII) ;
- de vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite B avec un schéma renforcé et les personnes à risque de l'entourage immédiat (AII) ;
- de vacciner contre l'hépatite A, les PVVIH co-infectées par le VHC ou le VHB (AII), et contre le VHB l'entourage des PVVIH co-infectées par le VHB.

### **Chez les patients avec une hépatite C aiguë :**

- de rechercher d'autres IST, fréquemment associées ;
- de prescrire, en l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC, un traitement tout oral par AVD validé, tout en délivrant et renforçant les messages de prévention ;
- de contrôler régulièrement la négativité de la charge virale VHC (qu'elle soit spontanée ou après traitement), du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC (AII) ;
- de renforcer et adapter les moyens de réduction du risque sexuel avec usage de drogues (ChemSex) ;
- de réaliser des études d'intervention, ciblées sur les groupes à risque, ayant pour but de démontrer quelles mesures de réduction des risques sont efficaces ;

### **Chez les patients avec une hépatite C chronique :**

- d'évaluer la fibrose hépatique par une élastométrie impulsionnelle, pour aider au diagnostic éventuel de fibrose sévère, qui implique le dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire et de l'hypertension portale ;
- de rechercher d'éventuelles manifestations extra-hépatiques liées au VHC (dans le cadre d'un syndrome VHC) et les comorbidités fréquemment associées ;
- de choisir lorsque possible le traitement antirétroviral en tenant compte de l'éventualité du traitement ultérieur de l'hépatite C (AIII) ;
- de traiter toutes les PVVIH pour leur hépatite C chronique, quel que soit le degré de fibrose hépatique, du fait d'un bénéfice individuel et collectif ;
- de ne traiter les PVVIH qu'avec des AVD pris par voie orale, avec des schémas validés et ne présentant pas ou peu de risque d'interaction avec le traitement antirétroviral ;
- de décider des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire dans les situations difficiles (en particulier en cas d'antécédent d'échec à un premier traitement par AVD, en cas de cirrhose Child B ou C, d'interactions médicamenteuses, ou chez les insuffisants rénaux) ;

- de ne pas prolonger la durée d'un traitement par AVD au-delà de la durée recommandée, quelle que soit la cinétique virale sous traitement ;
- d'évaluer l'efficacité du traitement 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), puis 48 semaines après la fin du traitement pour dépister les rares rechutes tardives et les recontaminations éventuelles ;
- de poursuivre un suivi régulier après éradication virale C à la recherche de complications, avec en particulier une réévaluation semestrielle chez les PVVIH initialement pré-cirrhotiques ou cirrhotiques, ou chez ceux dont la fibrose a évolué vers ces stades après la guérison ;
- d'encourager les mesures de réduction des risques (alcool, tabac, obésité, activité physique), y compris après guérison de l'hépatite ;
- de ne pas cesser ce suivi au vu d'une amélioration de l'élastométrie impulsionnelle hépatique, qui n'a de valeur que pour rechercher une éventuelle aggravation de la fibrose hépatique ;
- en cas d'échec à un premier traitement par AVD, de prendre le temps de caractériser le type d'échec et les causes possibles de l'échec, d'identifier/écarter une réinfection, et de faire un génotype de résistance avant de décider d'un retraitement ;
- de discuter le retraitement après échec d'un premier traitement par AVD en réunion de concertation multidisciplinaire.

### Chez les patients co-infectés par le VHB :

- de rechercher des anticorps anti-delta chez tout porteur de l'Ag HBs et de répéter cette recherche en cas de persistance de pratiques à risque de transmission du VHB et du VHD (AIII) ;
- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle hépatique (BII) ;
- de traiter toute PVVIH porteuse d'Ag HBs vis-à-vis des deux virus ;
- de prescrire un traitement antirétroviral comportant préférentiellement deux antirétroviraux actifs sur le VHB (AIII). Le ténofovir est le traitement de première intention anti-VHB, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine (AII) ;
- d'utiliser l'entécavir, toujours en association avec un traitement antirétroviral efficace, chez les patients intolérants au ténofovir. En cas d'exposition antérieure et prolongée à la lamivudine, une recherche de mutation YMDD doit être effectuée (AII) ;
- de ne pas utiliser la lamivudine ou l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB (AII) ;
- de poursuivre et de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (AII), sauf cas exceptionnel ;
- de ne pas prescrire des traitements antirétroviraux discontinus (sans prise de traitement un ou plusieurs jours par semaine) chez les PVVIH co-infectées par le VHB ;
- de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB tous les 3 mois jusqu'à ce qu'elle devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne (AII). Une augmentation de plus d'un log UI/mL doit conduire à rechercher une mauvaise observance et/ou une mutation de résistance avant d'adapter le traitement anti-VHB (AII) ;

- de poursuivre le dépistage annuel et la prise en charge des autres causes d'hépatopathie, qui peuvent limiter la régénération hépatique, et expliquer une aggravation des lésions de fibrose malgré le contrôle virologique ;
- de réaliser une échographie hépatique tous les 6 mois en cas d'hépatite B active (ADN VHB > 2000 UI/mL), chez les PVVIH âgées de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, ainsi que chez celles ayant des lésions de fibrose au stade de cirrhose ou pré-cirrhotiques ;

### Chez les patients HSH

- de favoriser la connaissance par les soignants des modes de contaminations VHC chez les HSH, VIH + ou non, surtout en l'absence d'outils de substitution (nouvelles drogues de synthèse, ChemSex & Slam) ;
- de mutualiser les pratiques innovantes pour prendre en charge ces nouveaux facteurs de risques et ces nouvelles addictions ;
- de renseigner et informer des possibles interactions entre ces nouvelles drogues de synthèse et les traitements antirétroviraux ou les nouvelles molécules anti-VHC ;
- d'intégrer les messages de prévention et de dépistage VHC au discours sur la Santé Sexuelle des HSH.

### Pour les patients cirrhotiques :

- de mettre en place un suivi systématique en collaboration avec les équipes d'hépatologie (AIII) ;
- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage du carcinome hépatocellulaire, à répéter tous les 3 à 6 mois, associée à un dosage de l'alpha foeto-protéine tous les 6 mois (AIII) ;
- de réaliser une fibroscopie oeso-gastrique, une fois le diagnostic établi, chez les PVVIH ayant une élastométrie hépatique  $\geq 20$  kPa ou une thrombopénie  $< 150.000/mm^3$  (en l'absence d'autre cause évidente), et de répéter éventuellement cet examen à un rythme dépendant des constatations per-endoscopiques (conférence de Baveno VI) ;
- d'adresser précocement le patient à un centre de transplantation hépatique, avant la première décompensation ; en pratique en cas d'aggravation progressive du score MELD (sur un suivi semestriel régulier), dès que ce score est d'au moins 12 (AII) ;
- d'obtenir un parfait contrôle de l'infection VIH avec charge virale indétectable et taux absolu de CD4  $> 100/mm^3$ , en tenant compte de l'hypertension portale, pour autoriser la transplantation (AIII).

## Références

1. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011; 6(12):e29322.
2. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y, et al. Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010; 53(2):230-237.
3. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis* 2016.
4. Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC infectious diseases* 2016; 16:345.
5. Piroth L, Rabaud C, Rey D, Schmit J, Chirouze C, Becq-Wirth G, et al. Hepatitis C: the path towards effective universal therapy. *The Lancet* 2016; 388(10049):1051-1052.
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World journal of hepatology* 2015; 7(3):327-343.
7. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, et al. Spontaneous Clearance of the Hepatitis C Virus Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis* 2015; 61(9):1381-1388.
8. Piroth L, Larsen C, Binquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML, et al. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology* 2010; 52(6):1915-1921.
9. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60(6):837-845.
10. Ingiliz P, Steininger K, Schuetze M, Dupke S, Carganico A, Krznaric I, et al. Acute hepatitis C virus (HCV) infection in the setting of HIV coinfection: a single-centre 10-year follow-up. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19638.
11. Ward C, Lee V. Experience of acute hepatitis C and HIV co-infection in an inner city clinic in the UK. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19639.
12. Hulleger SJ, van den Berk GE, Leyten EM, Arends JE, Lauw FN, van der Meer JT, et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2):209 e201-203.
13. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in Treatment Uptake and Outcomes Between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(1):ofv026.

14. Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, Garcia-Garzon S, Lazaro A, Miquel J, et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology* 2014; 20(13):3418-3430.
15. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, Reichard O, Morn B, Laursen AL, et al. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *Journal of virology* 2009; 83(21):11407-11411.
16. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206(4):469-477.
17. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(5):621-627.
18. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol* 2015; 63(4):822-828.
19. Iqbal T, Mahale P, Turturro F, Kyvernitakis A, Torres HA. Prevalence and association of hepatitis C virus infection with different types of lymphoma. *International journal of cancer* 2016; 138(4):1035-1037.
20. Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):309-315.
21. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Current HIV/AIDS reports* 2011; 8(1):12-22.
22. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccala P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *International journal of molecular sciences* 2014; 15(6):9184-9208.
23. Sacchi P, Cima S, Corbella M, Comolli G, Chiesa A, Baldanti F, et al. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; 47(3):218-225.
24. Korner C, Tolksdorf F, Riesner K, Kramer B, Schulte D, Nattermann J, et al. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antiviral therapy* 2011; 16(7):1047-1055.
25. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D, et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients. *Journal of viral hepatitis* 2011; 18(7):e307-314.
26. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(5):590-598.

27. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *Jama* 2012; 308(4):370-378.
28. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavir and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(3):214-221.
29. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease* 2016; 3(1):3-14.
30. Boesecke C, Page E. Direct-acting antiviral-based therapy for acute hepatitis C coinfection. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):330-336.
31. Martin NK, Thornton A, Hickman M, Sabin C, Nelson M, Cooke GS, et al. Can Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral Treatment as Prevention Reverse the HCV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men in the United Kingdom? Epidemiological and Modeling Insights. *Clin Infect Dis* 2016; 62(9):1072-1080.
32. Onofrey S, Aneja J, Haney GA, Nagami EH, DeMaria A, Jr., Lauer GM, et al. Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the U.S. surveillance system: a case series and chart review. *Ann Intern Med* 2015; 163(4):254-261.
33. (NEAT) EATN. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *Aids* 2011; 25(4):399-409.
34. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2):263-266.
35. Shepherd SJ, Kean J, Hutchinson SJ, Cameron SO, Goldberg DJ, Carman WF, et al. A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots. *J Clin Virol* 2013; 57(1):29-35.
36. Vanhommerig JW, van de Laar TJ, Koot M, van Rooijen MS, Schinkel J, Speksnijder AG, et al. Evaluation of a hepatitis C virus (HCV) antigen assay for routine HCV screening among men who have sex with men infected with HIV. *J Virol Methods* 2015; 213:147-150.
37. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57(6):1349-1360.
38. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *Aids* 2009; 23(1):89-93.
39. Vanhommerig JW, Thomas XV, van der Meer JT, Geskus RB, Bruisten SM, Molenkamp R, et al. Hepatitis C virus (HCV) antibody dynamics following acute HCV infection and reinfection among HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2014; 59(12):1678-1685.
40. Neukam K, Nattermann J, Rallon N, Rivero A, Caruz A, Macias J, et al. Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV medicine* 2011; 12(8):487-493.



41. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59(5):972-977.
42. Hajarizadeh B, Grebely J, Applegate T, Matthews GV, Amin J, Petoumenos K, et al. Dynamics of HCV RNA levels during acute hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2014; 86(10):1722-1729.
43. Del Bello D, Ita Nagy F, Hand J, Khedemi R, Lecluse-Barth J, Dieterich D, et al. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):337-347.
44. Naggie S, Marks K, Hughes M, Fierer DS, Kim AY, Hollabaugh K, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1 infected individuals (SWIFT-C). In: *66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, USA; 2015. pp. Abstract 1094.
45. Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Six Weeks Is Not Effective Among People with Acute and Recently Acquired HCV Infection: The DARE-C II Study. In: *66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, USA; 2015. pp. Abstract 1083.
46. Rockstroh J, Bhagani S, Hyland R, Yun C, Zhang W, Brainard D, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection. . In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Boston, USA; 2016. pp. Abstract 154LB.
47. El Sayed A, Barbati ZR, Turner SS, Foster AL, Morey T, Dieterich DT, et al. Sofosbuvir in the treatment of early HCV infection in HIV-infected men. *HIV Clin Trials* 2017:1-7.
48. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015; 29(17):2335-2345.
49. Sacks-Davis R, Grebely J, Dore GJ, Osburn W, Cox AL, Rice TM, et al. Hepatitis C Virus Reinfection and Spontaneous Clearance of Reinfection--the InC3 Study. *J Infect Dis* 2015; 212(9):1407-1419.
50. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62(6):683-694.
51. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, et al. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: An economic evaluation. *J Hepatol* 2016; 65(1):17-25.
52. Ingiliz P, Martin T, Rodger A, Stellbrink H, Mauss S, Boesecke C, et al. Hepatitis C reinfection incidence and outcomes among HIV-positive MSM in Western Europe. In: *EASL International Liver Congress*. Barcelona; 2016. pp. Abstract PS006.
53. Pineda JA, Nunez-Torres R, Tellez F, Mancebo M, Garcia F, Merchante N, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect* 2015; 71(5):571-577.

54. de Ledingham V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15(6):427-433.
55. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macias J, Almodovar C, Gonzalez-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(4):445-449.
56. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *Aids* 2013:sous presse.
57. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008; 48(5):765-773.
58. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(4):280-286.
59. de Ledingham V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(2):175-179.
60. Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, et al. Potential for Drug-Drug Interactions between Antiretrovirals and HCV Direct Acting Antivirals in a Large Cohort of HIV/HCV Coinfected Patients. *PLoS One* 2015; 10(10):e0141164.
61. Cohort ACH. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015; 29(14):1821-1830.
62. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl):S69-78.
63. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015; 61(5):730-740.
64. Carrieri P, Protopopescu C, Sogni P, et al. Protective effect of coffee intake on mortality of French HIV/HCV-infected patients. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston; 2016.
65. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR, Reau N, Mangia A, et al. Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results From Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2016.
66. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the

- SIRIUS study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(1):42-48.
67. Younossi Z, Brown A, Buti M, Fagioli S, Mauss S, Rosenberg W, et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: an economic model from five European countries. *Journal of viral hepatitis* 2016; 23(3):217-226.
68. Michel L, Lions C, Winnock M, Lang JP, Loko MA, Rosenthal E, et al. Psychiatric and substance use disorders in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients: does HCV clearance matter? [Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) HEPAVIH CO13 cohort]. *HIV medicine* 2016.
69. Michel L, Villes V, Dabis F, Spire B, Winnock M, Loko MA, et al. Role of treatment for depressive symptoms in relieving the impact of fatigue in HIV-HCV co-infected patients: ANRS Co13 Hepavih, France, 2006-2008. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(9):650-660.
70. Marcellin F, Protopopescu C, Poizot-Martin I, Mialhes P, Esterle L, Wittkop L, et al. Fatigue in the long term after HCV treatment in HIV-HCV-coinfected patients: functional limitations persist despite viral clearance in patients exposed to peg-interferon/ribavirin-containing regimens (ANRS CO13-HEPAVIAH cohort). *European journal of gastroenterology & hepatology* 2016.
71. Lima VD, Rozada I, Grebely J, Hull M, Lourenco L, Nosyk B, et al. Are Interferon-Free Direct-Acting Antivirals for the Treatment of HCV Enough to Control the Epidemic among People Who Inject Drugs? *PLoS One* 2015; 10(12):e0143836.
72. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58(5):1598-1609.
73. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS, Yazdanpanah Y. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 2016; 63(4):1090-1101.
74. Saab S, Virabhak S, Parise H, Johnson S, Wang A, Misurski D, et al. Cost-Effectiveness of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Treatments in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Advances in therapy* 2016; 33(8):1316-1330.
75. Linas BP, Barter DM, Leff JA, DiLorenzo M, Schackman BR, Horsburgh CR, et al. The cost-effectiveness of improved hepatitis C virus therapies in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2014; 28(3):365-376.
76. McEwan P, Ward T, Webster S, Kalsekar A, Brenner M, Yuan Y. Modeling The Cost-Effectiveness of The All Oral, Direct-Acting Antiviral Regimen Daclatasvir Plus Sofosbuvir In Patients Co-Infected With Hepatitis C Virus (Hcv) And Hiv. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7):A628.
77. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22(4):376-383.

78. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, et al. Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *Journal of viral hepatitis* 2016.
79. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015; 61(8):1304-1306.
80. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(1):132-136.
81. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Nishimura D, et al. A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? *Clin J Gastroenterol* 2016; 9(4):252-256.
82. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016; 78:27-30.
83. Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(10):2222-2227.
84. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *American journal of hematology* 2015; 90(3):197-203.
85. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metabolic brain disease* 2004; 19(3-4):357-381.
86. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *The New England journal of medicine* 2013; 369(11):1035-1045.
87. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, Caini P, Monti M, Gragnani L, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102(4):1196-1201.
88. Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 2002; 99(6):2259-2261.
89. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2014; 46 Suppl 5:S165-173.
90. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373(8):714-725.

91. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373(8):705-713.
92. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet HIV* 2015; 2(8):e319-327.
93. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *Jama* 2015; 313(12):1223-1231.
94. Andreoni M, Teti E, Antinori A, Milazzo L, Sollima S, Rizzardini G, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Combination Treatment in Patients With HIV/HCV Coinfection: Results of an Italian Compassionate Use Program. *Clin Infect Dis* 2017.
95. Arias A, Aguilera A, Soriano V, Benitez-Gutierrez L, Lledo G, Navarro D, et al. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. *Antiviral therapy* 2016.
96. Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Espana Contreras P, Pinazo Martinez I, de la Cruz Lombardo J, Olmedo Martin R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World journal of gastroenterology* 2016; 22(29):6573-6581.
97. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008; 13(22).
98. Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, Abgrall S, Billaud E, Boue F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *International journal of epidemiology* 2014; 43(5):1425-1436.
99. Piroth L, Biquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour J, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002; 36:681-686.
100. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3):426-436.
101. Piroth L, Pol S, Mialhes P, Lacombe K, Lopes A, Fillion A, et al. Therapeutic management and evolution of chronic hepatitis B: does HIV still have an impact? The EPIB 2012 study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(8):1950-1958.
102. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G, et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *Aids* 2006; 20(3):419-427.
103. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010; 53(6):1006-1012.

104. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, Campbell K, Walker CM, Locarnini S, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009; 49(5):1483-1491.
105. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Miallhes P, et al. High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013.
106. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(1):65-76.
107. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377(9772):1198-1209.
108. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013; 57(1):249-257.
109. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 51(5):890-897.
110. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antiviral therapy* 2010; 15(6):881-886.
111. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139(6):1934-1941.
112. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *Aids* 2010; 24(6):857-865.
113. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miallhes P, et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antiviral therapy* 2007; 12(7):1115-1126.
114. Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *Aids* 2007; 21(10):1323-1331.
115. Boyd A, Gozlan J, Miallhes P, Lascoux-Combe C, Cam MS, Rougier H, et al. Rates and determinants of hepatitis B 'e' antigen and hepatitis B surface antigen seroclearance during long-term follow-up of patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2015; 29(15):1963-1973.
116. Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, Alibrandi A, Saffioti F, Spinella R, et al. A Combination of Different Diagnostic Tools Allows Identification of Inactive Hepatitis B Virus Carriers at a Single Time Point Evaluation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016.



117. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2016.
118. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4):908-943.
119. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009; 50(6):1074-1083.
120. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *Journal of viral hepatitis* 2011; 18(1):61-69.
121. Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Miallhes P, Ajana F, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis* 2016; 213(11):1735-1742.
122. Miallhes P, Maynard-Muet M, Lebosse F, Carrat F, Bouix C, Lascoux-Combe C, et al. Role of a 48-week pegylated interferon therapy in hepatitis B e antigen positive HIV-co-infected patients on cART including tenofovir: EMVIPEG study. *J Hepatol* 2014; 61(4):761-769.
123. Boyd A, Piroth L, Maylin S, Maynard-Muet M, Lebosse F, Bouix C, et al. Intensification with pegylated interferon during treatment with tenofovir in HIV-hepatitis B virus co-infected patients. *Journal of viral hepatitis* 2016.
124. Domaoal RA, McMahon M, Thio CL, Bailey CM, Tirado-Rives J, Obikhod A, et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 2008; 283(9):5452-5459.
125. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *The New England journal of medicine* 2007; 356(25):2614-2621.
126. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 43(3):548-555.
127. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19(11):801-810.
128. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas JM, Chaix ML, Viard JP, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antiviral therapy* 2007; 12(2):279-283.
129. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) in HIV-1/Hepatitis B Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016.

130. Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miaillhes P, et al. Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients. *Aids* 2012; 26(8):939-949.
131. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfecting with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012; 206(6):974-980.
132. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378(9785):73-85.
133. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(11):749-756.
134. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15(3):165-172.
135. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45(9):1221-1229.
136. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *The New England journal of medicine* 2011; 364(4):322-331.
137. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *Aids* 2011; 25(1):73-79.
138. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147(1):48-64.
139. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Puoti M, Orkin C, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and HIV: The Impact on Patient-Reported Outcomes. *J Infect Dis* 2015; 212(3):367-377.
140. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-Blanc V, Niang B, et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(9):781-785.
141. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D, et al. Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients: role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV medicine* 2013.
142. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Aids* 2008; 22(15):1979-1991.
143. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012; 308(24):2584-2593.

144. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haim-Boukobza S, Ostos M, Teicher E, Fontaine H, et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients justify specific screening policies? *AIDS* 2014; 28(10):1379-1391.
145. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41(4):779-789.
146. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(8):1274-1282.
147. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009; 50(4):736-745.
148. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Long-term After Sustained Virologic Response in Patients With Hepatitis C-Associated Liver Cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013.
149. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54(6):1987-1997.
150. Gelu-Simeon M, Bayan T, Ostos M, Boufassa F, Teicher E, Steyaert JM, et al. MELD Score Kinetics in Decompensated HIV+/HCV+ Patients: A Useful Prognostic Tool (ANRS HC EP 25 PRETHEVIC Cohort Study). *Medicine* 2015; 94(30):e1239.
151. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149(3):649-659.
152. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16(6):685-697.
153. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016; 63(5):1493-1505.
154. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64(6):1224-1231.
155. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2015; 373(27):2618-2628.

156. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011; 17(10):1137-1151.
157. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, Palella FJ, Jr., Koppe SW, Abecassis MM, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS* 2016; 30(1):93-98.
158. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Housnel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016.
159. Pungpapong S, Aql B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015; 61(6):1880-1886.
160. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *The New England journal of medicine* 2014; 371(25):2375-2382.
161. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65(3):524-531.
162. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss medical weekly* 2015; 145:w14043.
163. Karila L, Petit A, Cottencin O, Coscas S, Reynaud M. [Synthetic drugs: the new low-cost landscape of drugs]. *La Revue du praticien* 2012; 62(5):664-666.
164. Capriola M. Synthetic cathinone abuse. *Clinical pharmacology : advances and applications* 2013; 5:109-115.
165. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in neuroscience* 2016; 10:153.
166. Boesecke C, Grint D, Soriano V, Lundgren JD, d'Arminio Monforte A, Mitsura VM, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(11):2384-2391.
167. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(1):65-70.
168. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016; 49:47-58.

169. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65(1):40-47.
170. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, Beck Wirth G, Partisani ML, Lang JM, et al. [Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients]. *Med Mal Infect* 2010; 40(12):683-690.
171. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Lascoux-Combe C, Garipuy D, et al. Prevalence of immunity to hepatitis viruses A and B in a large cohort of HIV/HCV-coinfected patients, and factors associated with HAV and HBV vaccination. *Vaccine* 2011; 29(47):8656-8660.
172. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *The New England journal of medicine* 2012; 367(13):1237-1244.
173. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(6):1074-1078.
174. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *The New England journal of medicine* 2009; 361(10):1025-1027.
175. Neukam K, Barreiro P, Eschevarria J, Macias J, Labarga P, Avellon A, et al. Chronic hepatitis E causes rapid progression to liver cirrhosis in HIV infection which can be reversed by treatment with ribavirin. In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, USA; 2013.
176. Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, Weintrob A, Landrum M, Ganesan A, et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(3):502-506.
177. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, et al. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(8):598-599.
178. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV medicine* 2012; 13(1):83-88.
179. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016; 63(4):1145-1154.
180. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140(5):1481-1489.
181. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1):82-85 e84.

## Annexe 1- Contacts associatifs

**SOS Hépatites** : 0800 004 372

**Hépatites Info Services** : 0800 845 800

**Santé Info Droits** (CISS) : 01 53 62 40 30

## Annexe 2 - Adresses utiles (usage de drogues)

**Drogues Info Service** : 0800 23 13 13 - [www.drogues-info-service.fr](http://www.drogues-info-service.fr)

**FFA** (Fédération Française d'Addictologie) : [www.addictologie.org](http://www.addictologie.org)

**OFDT** (Observatoire Français des Drogues et toxicomanies) : [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)

### Consultations spécialisées « Slam » :

- centre de santé sexuelle le 190, SSR Cognacq-Jay, Hôpitaux Beaujon, Tenon, Marmottan, clinique Montevideo
- centres associatifs le Checkpoint (Paris), le Spot (Paris et Marseille) et certains CSAPA hospitaliers ou non

## Annexe 3 - Scores

### Score de Child Pugh

Paramètres cliniques et biochimiques	Nombre de points selon la gravité des anomalies		
	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	1 et 2 minime	3 et 4 profonde
Ascite	Absente	Minime	Moyenne
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
TP	> 54 %	44 – 54 %	< 44 %

Classe A : 5 ou 6, Classe B : 7 à 9, Classe C ; 10 à 15

### Score MELD (Model For End-Stage Liver Disease)

$= 9,57 \times \text{Ln}(\text{Créatininémie (mg/dL)}) + 3,78 \times \text{Ln}(\text{Bilirubinémie totale (mg/dL)}) + 11,2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 6,43$



## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **mai 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

**Cancers**  
(août 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Cancers »

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

Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
François BOUÉ	CHU Antoine-Béclère, Clamart
Marc BOURLIÈRE	Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U943 et université Paris-6
Isabelle ETIENNEY	GH Diaconesses - Croix Saint-Simon, Paris
Rodolphe GARRAFFO	CHU Nice
Isabelle HEARD	CHU Tenon, Paris,
Armelle LAVOLÉ	CHU Tenon, Paris
Marianne L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Alain MAKINSON	CHU Montpellier, UMI233/Inserm U1175
Laurent MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
Jean-Philippe SPANO	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

## Personnes auditionnées :

Laurent ABRAMOWITZ	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Bernard MILLERON	CIC/CLIP2 Paris Nord, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Jacques CADRANEL	CHU Tenon, Paris
Eric OKSENHENDLER	CHU Saint-Louis, Paris

## Introduction

Les données épidémiologiques françaises et internationales confirment l'augmentation de l'incidence de cancer chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) constatée depuis la fin des années 1990 (1, 2). L'augmentation du risque de cancer dans cette population fait intervenir la réplication du VIH, l'immunodépression (nombre et nadir de CD4), l'exposition à des virus oncogènes (HPV, VHB, VHC, EBV, HHV8) et la forte consommation de toxiques (alcool, tabac voire cannabis). Un traitement précoce de l'infection par le VIH, un contrôle efficace de la réplication virale, une restauration de l'immunité au-dessus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>, une prévention des infections à virus oncogènes (chaque fois que possible) ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)) et un sevrage/réduction de la consommation de toxiques oncogènes ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) doivent constituer les axes forts de la prévention contre le cancer chez les PVVIH. L'autre point d'action reste le dépistage en particulier pour les cancers pouvant bénéficier des campagnes menées dans la population générale (*Cf. infra*).

Si le diagnostic d'une affection maligne est bien souvent réalisé par l'équipe en charge de l'infection par le VIH, le traitement est quant à lui assuré par les équipes de cancérologie moins expérimentées dans la prise en charge des PVVIH. Or les spécificités liées à l'infection par le VIH sont nombreuses : immunodépression (passée ou actuelle), comorbidités (hépatites virales chroniques B et C, troubles métaboliques, insuffisance rénale, pathologies cardiovasculaires), risques d'interactions médicamenteuses et de toxicité additive avec les molécules antirétrovirales. Inversement, les modalités de surveillance et d'accompagnement d'un patient sous traitement à visée carcinologique sont souvent mal connues par les équipes médicales en charge du suivi de l'infection par le VIH.

L'affection maligne peut aussi être révélatrice de l'infection par le VIH et dans cette phase parfois aiguë de la maladie carcinologique, le cancérologue doit être à même de réaliser le bilan initial de séropositivité.

**C'est pourquoi, la rédaction de ce chapitre a été organisée afin de permettre une double lecture par des cancérologues et des spécialistes de l'infection par le VIH :**

– Les recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers (dispositif d'annonce, réunions de concertation pluridisciplinaire et prise en charge de la douleur) et devant être appliquées aux PVVIH sont ainsi rappelées. Dans ce sous-chapitre, la nécessité d'une articulation étroite entre les équipes de cancérologie, les services référents pour la prise en charge de l'infection par le VIH et le médecin traitant au travers d'un parcours de soin individualisé est soulignée en rappelant que le programme personnalisé de soins (PPS) doit être élaboré en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) impliquant médecins spécialistes de l'infection par le VIH, pharmacologues, virologues et cancérologues.

– Les règles de base à appliquer pour la prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer sont également détaillées dans un sous-chapitre spécifique « Prise en charge d'une PVVIH atteint d'un cancer ». Le lecteur y trouvera notamment la « check-list » des actions à mettre en œuvre avant d'initier un traitement carcinologique ainsi que le parcours de soin pendant et après le traitement du cancer.

– Les précautions nécessaires au recours à certaines thérapeutiques, dont certaines novatrices comme l'immunothérapie dans le traitement du cancer bronchopulmonaire ou le mélanome et d'autres plus anciennes comme la BCGthérapie dans le traitement du cancer de la vessie sont rappelées dans ce chapitre.

– Les interactions médicamenteuses entre les traitements pour le cancer (chimiothérapie et traitements de confort) et le traitement antirétroviral font l'objet d'un sous-chapitre spécifique qui rappelle notamment la possibilité d'interactions d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique pouvant réduire l'efficacité et/ou majorer la toxicité de l'une ou l'autre des molécules. Les tableaux résumant les interactions médicamenteuses connues à ce jour figurent dans [l'annexe pharmacologique](#) des recommandations.

– Les modalités de prise en charge et de dépistage des cancers les plus fréquents à ce jour chez les PVVIH sont présentées dans un sous-chapitre spécifique incluant un calendrier de prise en charge carcinologique et un calendrier de dépistage des cancers.

– En terme de prévention, les PVVIH doivent bénéficier des actions préconisées dans le plan cancer 2014-2019 dont un des objectifs est de réduire d'ici 20 ans de moitié le nombre de décès par cancers liés à des facteurs de risques évitables, soit une baisse attendue de 40 %. En dehors des actions visant à améliorer l'alimentation, renforcer l'activité physique, et lutter contre les causes environnementales et professionnelles, les PVVIH doivent bénéficier d'un accompagnement renforcé



pour un sevrage tabagique, cause de surmortalité par cancers non-classant SIDA (3). La vaccination HPV, recommandée chez les filles dès l'âge de 11 ans (en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus) et chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans, doit être renforcée avec un accès plus fortement relayé au niveau des CeGIDD.

## Épidémiologie des Cancers

Les cancers sont une comorbidité fréquente chez les PVVIH et étaient la cause principale de décès de 34 % des PVVIH en France en 2010 (4). Dès le début de l'épidémie, 3 cancers, connus pour être associés à des virus, la maladie de Kaposi (associé à HHV8), les lymphomes malins non hodgkiniens (associés à EBV dans la plupart des cas) et le cancer du col (associés aux HPV) ont fait partie de la liste des pathologies classant au stade SIDA, en raison de leur lien avec l'immunodépression induite par le VIH (5, 6). Depuis la mise en place des traitements antirétroviraux (ARV), il a de plus été montré que les cancers non classant SIDA étaient globalement plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale (d'un facteur 2 à 3 selon les études), les plus fréquents étant la maladie de Hodgkin (associé à EBV), le cancer du poumon, le cancer du canal anal (associé aux HPV) et le cancer du foie (associé à VHB ou VHC) (1, 7, 8).

Le risque de maladie de Kaposi (MK) et de lymphome non hodgkinien (LNH, y compris lymphome primitif cérébral) est fortement associé à l'immunodépression et à la réplication virale du VIH, et le fait d'être sous ARV quels qu'ils soient a un effet protecteur indépendant de l'effet du traitement sur le taux de CD4 et la charge virale (9-13).

Pour les cancers non classant SIDA, le risque relatif par rapport à la population générale dépend du type de cancer et de la situation épidémiologique de chaque pays vis-à-vis des différents facteurs de risque, de la prévalence des différents virus oncogène et du tabagisme. Ainsi, dans une méta-analyse des études publiées au début de l'ère des ARV, le risque relatif de cancer était estimé à 47 pour le cancer du canal anal, 19 pour la maladie de Hodgkin, 3.5 pour le cancer du poumon et très variable selon la fréquence de la co-infection par les virus des hépatites pour le cancer du foie (7). De façon intéressante, les risques relatifs de cancer du sein et de cancer de la prostate, deux cancers hormono-dépendants étaient significativement inférieurs à 1 dans cette méta-analyse (0.6 dans les 2 cas). Pour le cancer du sein, certains auteurs ont spéculé que ce résultat était lié aux variants du VIH-1 qui utilisent CXCR4. Ces variants se lient et signalent via un récepteur habituellement exprimé à la surface des cellules canalaire hyperplasiques et néoplasiques (14).

Dans les études épidémiologiques initiales portant sur la description des comorbidités au cours de l'infection par le VIH, l'hypothèse d'un vieillissement prématuré associé à l'infection à VIH a été posée car les comorbidités liées à l'âge, dont les cancers non classant SIDA survenaient à un âge plus précoce (de 10 à 20 ans) que dans la population générale (15, 16). Néanmoins, la population des PVVIH ayant une distribution d'âge et de sexe totalement différente de celle de la population générale, la prise en compte de cette différence, a permis de montrer que les différences d'âge au diagnostic du cancer étaient plus modestes et non significatives pour la plupart des cancers (17). En France, l'étude comparant l'âge au diagnostic des cancers entre PVVIH et population générale, tant pour les cancers classant que pour les cancers non-classant SIDA les plus fréquents, a montré également des différences modestes sauf pour le LNH et pour le cancer du foie chez les PVVIH co-infectés par le VHC ou le VHB, avec une survenue du cancer 11 ans plus tôt chez les PVVIH dans ces 2 cas (18, 19).

Plusieurs articles ont décrit une augmentation du risque de cancer anal chez les PVVIH à l'ère des ARV (20-22). Ce résultat est en accord avec le fait que, pour ce cancer, c'est la durée d'immunodépression qui représente un facteur de risque et non le taux de CD4 actuel (9). Palefsky et Holly ont postulé que l'immunodépression affectait les premiers stades de développement des lésions intra-épithéliales dues aux HPV, sans jouer de rôle important sur la progression ultérieure vers le cancer invasif (23).

Pour la maladie de Hodgkin, le cancer du poumon et le cancer du foie, leur risque est aussi élevé que chez les sujets transplantés (1). Le niveau d'immunodépression est aussi un facteur de risque pour ces cancers, même après prise en compte du tabagisme pour le cancer du poumon et de la co-infection par le VHC et le VHB pour le cancer du foie (9). Le cancer du poumon est le seul des cancers fréquents qui n'est pas connu pour être associé à un virus oncogène. Plusieurs études ont montré que l'infection à VIH est associée à un risque accru de cancer du poumon, même après ajustement sur le fait de fumer (24-26). Néanmoins, Helleberg et coll. ont récemment montré que les PVVIH non fumeuses n'avaient pas un risque accru de cancers non associés aux virus par rapport à des sujets non infectés par le VIH et non-fumeurs (27). En population générale, l'inflammation persistante et l'activation immunitaire résiduelle, qui sont fréquemment décrites chez les PVVIH, y

compris avec une charge virale (CV) contrôlée sous ARV, ont été associées à un risque accru de cancer (28). De plus le tabac pourrait jouer un rôle synergique avec l'infection à VIH pour accroître l'activation immune et donc le risque de cancer du poumon chez les PVVIH fumeurs (29). A l'inverse, l'hypothèse d'une augmentation du risque apporté par les IP et l'inhibition du CYP450, voie métabolique des dérivés du tabac, a pu être infirmée (30).

Compte-tenu du lien entre immunodépression et cancers, on peut postuler que le sur-risque sera moindre chez les PVVIH traités dont le taux de CD4 est au-dessus de 500/mm<sup>3</sup>, sauf dans le cas du cancer du canal anal. Deux travaux ont explorés cette hypothèse. Dans le travail de Silverberg et coll., les risques relatifs de cancer chez les PVVIH dont le taux de CD4 était supérieur à 500/mm<sup>3</sup> étaient toujours significativement plus élevés pour la MK (RR=60), le cancer anal (RR=34), la maladie de Hodgkin (RR=13.5) et le LNH (RR=4) que dans la population générale, mais ne l'étaient plus pour le cancer du poumon (RR=1,2) et le cancer du foie (RR=1.0) (31). Dans l'étude française, la définition était différente, avec l'exigence d'un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins deux ans, et pour les cancers classant SIDA une CV contrôlée sous ARV. Dans ces conditions, le risque relatif de cancer était toujours accru pour la MK (RR=35), mais pas pour le LNH (RR=1). Pour les cancers non classant, les risques relatifs étaient toujours accrus pour la maladie de Hodgkin (RR=9.4) et le cancer du foie (RR=2.4). Enfin, dans une étude danoise publiée en 2015 (32), le risque relatif des cancers associés à des virus restait significativement plus élevé que dans la population générale entre 1995 et 2014, mais il a diminué au cours du temps ; le risque relatif des cancers associés au tabac a aussi diminué au cours du temps ; enfin le risque relatif des autres cancers est proche de 1 depuis 2003.

Plusieurs études ont montré une association entre le risque des cancers non classant et le fait de garder un ratio CD4/CD8 bas (<0.5)(33, 34), mais la force de l'association n'est pas suffisante pour utiliser le ratio comme un facteur de stratification du risque chez les PVVIH dont la charge virale est contrôlée sous ART.

Si plusieurs études ont rapporté des associations possibles entre exposition aux antirétroviraux et cancers, les résultats ne sont pas convaincants en termes de causalité. Ainsi l'association entre risque de cancer anal et exposition aux inhibiteurs de protéase décrite dans l'étude DAD (35), est confondu par, d'une part l'association entre immunodépression profonde et prolongée et d'autre part, la probabilité de recevoir un inhibiteur de protéase dans un modèle qui ne prend pas en compte le taux de CD4 à l'initiation des antirétroviraux.

**Du fait du vieillissement de la population de PVVIH et de son accroissement lié à une meilleure survie, le nombre total de cas de cancers chez les PVVIH est en augmentation (36).** De ce fait, il est important de mettre en œuvre les mesures de prévention, de dépistage et de traitement précoce recommandées pour la population générale chez tous les PVVIH, en plus des mesures spécifiques liées au risque chez les PVVIH, en particulier ceux dont le taux de CD4 reste inférieur à 500/mm<sup>3</sup>.

***Ces données épidémiologiques confirment la nécessité d'un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer. Ce dépistage permettra notamment la prescription encadrée d'un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique à un patient potentiellement immunodéprimé (37).***

## Recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers

Toute PVVIH atteinte d'un cancer doit bénéficier des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers. Ces recommandations s'articulent autour de trois volets :

- le dispositif d'annonce et de pluridisciplinarité ;
- la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;
- les soins de support dont la prise en charge de la douleur, dès le diagnostic, garant d'un meilleur contrôle de la maladie

### ***Le dispositif d'annonce***

Comme défini dans le plan Cancer, toute PVVIH atteinte de cancer doit bénéficier du dispositif d'annonce réglementaire (38).

Ce dispositif d'annonce est organisé en quatre temps :

- un temps médical qui correspond à l'annonce du diagnostic de cancer et de la proposition de la stratégie thérapeutique établie après discussion au cours de la RCP. Cette stratégie thérapeutique exposée par le médecin, expliquée de manière claire et intelligible, sera aussi remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
- un temps d'accompagnement soignant, accessible aussi pour les proches, et qui est l'opportunité, le cas échéant, d'orientation vers des associations de patients agréées. Ce moment est très important car il offre au patient le temps nécessaire pour parler de lui et de ses proches ;
- un temps consacré à la mise en relation avec une équipe impliquée dans les soins de support ;
- un temps d'articulation avec la médecine de ville.

L'élaboration d'un parcours de soin est essentielle à cette phase aiguë de la maladie impliquant plusieurs équipes soignantes. Il permettra de limiter les risques d'interruption de suivi de l'infection par le VIH.

### ***La réunion de concertation pluridisciplinaire cancer/VIH : une organisation particulière***

Comme évoqué au cours du dispositif d'annonce, dans le souci constant d'optimisation de la prise en charge de la PVVIH atteinte de cancer, le dossier médical doit être présenté en RCP afin de définir un PPS qui intégrera les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités.

Le cadre réglementaire des RCP en cancérologie, notamment sa composition et son fonctionnement, est bien défini (39). Dans le cadre de la prise en charge d'une affection maligne chez une PVVIH, l'objectif d'une RCP est d'assurer une prise en charge carcinologique optimale et similaire à celle proposée en population générale (comorbidités/immunodépression prises en compte). La RCP doit permettre par ailleurs de limiter le risque d'interactions médicamenteuses entre les ARV et le traitement carcinologique (adaptation du traitement antirétroviral, monitoring pharmacologique) ainsi que la survenue de complications liées à l'immunodépression secondaire (chimio prophylaxie des infections opportunistes) et aux comorbidités (décompensation d'une hépatopathie, insuffisance rénale...).

La RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCEVIH, soutenu par l'Institut national du cancer (INCa) et la DGOS, fédère d'ores et déjà plusieurs COREVIH et Réseaux régionaux en Cancérologie. Initiée en mai 2014, cette RCP fonctionne tous les 15 jours en weblink et réunit des experts en oncologie médicale, hématologie, radiothérapie, ainsi que des pharmacologues, virologues et cliniciens spécialistes du VIH. La fiche de soumission est à télécharger sur le site du réseau CANCEVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)). Plus de 300 dossiers ont été traités à ce jour dans le cadre de cette RCP.

En dehors de la RCP Nationale, le réseau CANCEVIH a également pour objectif (i) d'assister les RCP régionales dans leur création et leur développement (deux à ce jour ont été mises en place dans les COREVIH Auvergne et PACA/Corse avec des moyens ciblés) ; (ii) de participer à l'information des patients et de leur entourage. Dans ce but, un livret d'information patient « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH » a été rédigé par le comité scientifique CANCEVIH. Ce document est téléchargeable sur le site du réseau CANCEVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)) et des exemplaires gratuits peuvent être demandés auprès du réseau CANCEVIH ; (iii) de former les professionnels de santé ; (iv) de développer la recherche clinique par le recueil de données épidémiologiques (avec le concours des RCP régionales) et l'organisation d'essais cliniques. Le réseau CANCEVIH permettra également à terme, une évaluation des pratiques, toujours dans un but d'équité et d'optimisation de la prise en charge sur l'ensemble du territoire national.

### ***La prise en charge des soins de support et de la douleur***

La prise en charge des soins de support doit être organisée dès le diagnostic de l'affection maligne (40). Le traitement de la douleur doit être adapté au profil de chaque patient, notamment en cas d'exposition antérieure ou actuelle à des opiacés ou des produits de substitution et tenir compte de la présence d'interactions avec les antirétroviraux (Cf. paragraphe « Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques ; Gestion des traitements d'appoint et de confort »).

## Prise en charge d'une PVVIH atteinte d'un cancer

### *Bilan au diagnostic de cancer chez une PVVIH : une spécificité*

Au bilan carcinologique initial qui doit être identique à celui pratiqué en population générale, vient s'ajouter un bilan de l'infection par le VIH, réalisé en concertation entre l'oncologue et le médecin spécialiste du VIH (Cf. tableau 1). Pour les cas où le cancer est l'événement inaugural de la séropositivité VIH, le bilan initial de séropositivité tel que décrit dans le [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#) devra être réalisé. Le livret d'information « Mieux comprendre et prendre en charge son cancer quand on vit avec le VIH » est un outil de support utile à ce stade de la prise en charge ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org)).

**Tableau 1. Bilan lors du diagnostic d'un cancer chez une PVVIH**

Données de Suivi de l'infection VIH	Informations à recueillir / Examens à réaliser
Antécédents d'évènements classant sida dont – Infections – Cancers	Le type de pathologies et dates de survenue Pour les cancers : – si chimiothérapie antérieure : molécules et doses totales administrées ; – si radiothérapie antérieure : dose totale reçue.
Nadir de CD4	À défaut, stade CDC 1, 2 ou 3
Antécédents de thrombopénie	Dernier taux de plaquettes
Traitement antirétroviral en cours Historique thérapeutique Antécédents d'intolérance aux ARV Génotypages de résistance antérieurs	Charge virale VIH Nombre de CD4 (en valeur absolue et en %) Test de tropisme si prévision d'utilisation d'un antagoniste de CCR5 HLA B 57*01 si non disponible
Co-infections : Hépatite B (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé) Hépatite C	ADN VHB ARN VHC si sérologie VHC+ Dans les deux cas : évaluation du score de fibrose et du score de Child chez les patients cirrhotiques
Statut sérologique : Toxoplasmose  Cytomégalovirus (CMV)	Sérologie toxoplasmose si précédent contrôle négatif PCR CMV si sérologie CMV+
Recherche de comorbidités : Bilan cardiovasculaire  Fonction rénale  Diabète Neuropathie périphérique	ECG, échocardiographie ou FEVG +/- recherche d'atteinte coronarienne Clairance de la créatinine Rapport protéinurie/créatininurie Phosphorémie, glycosurie (à jeun) si ténofovir Glycémie à jeun Exposition antérieure à la stavudine, didanosine, didéoxycytidine, zidovudine.

## Les règles de base du traitement d'une affection maligne chez une PVVIH

### ✓ **La charge virale VIH plasmatique doit être indétectable**

Quelle que soit la tumeur traitée, la réplication virale doit être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer. Un traitement antirétroviral doit être initié chez les patients non traités et optimisé chez les patients sous ARV en fonction du traitement carcinologique et des effets secondaires attendus (Cf. *infra*).

### **En cas de nécessité, l'optimisation du traitement antirétroviral devra prendre en compte :**

- les interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie et les antirétroviraux (risque de surtoxicité ou de perte d'efficacité de l'antimitotique – Cf. paragraphe « aspects pharmacologiques ») ;
- le risque de surtoxicité :
  - hématologique (chimiothérapie avec anthracyclines et carboplatine),
  - neurologique (chimiothérapie avec des cytotoxiques neurotoxiques comme la vincristine ou le brentuximab-vedotin),
  - cardiologique (anthracyclines, 5-fluoro uracile)
  - rénale (chimiothérapie avec sels de platine, ou des drogues cytotoxiques à élimination majoritairement tubulaire : cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate) ;
- le profil de résistance du virus (analyse des mutations archivées) ;
- les antécédents éventuels d'intolérance aux antirétroviraux ;
- le statut sérologique vis-à-vis du VHB (Ag HBs+, Ac HBc isolé).

Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure. Dans ces situations, l'ensemble des antirétroviraux doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps. Avec les INTI de 2<sup>e</sup> génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine, abacavir) qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

### ✓ **L'observance au traitement antirétroviral doit être accompagnée**

La facilité de prise avec un recours si nécessaire aux formes sirop ([Cf. chapitre « Prise en charge des enfants et des adolescents infectés par le VIH »](#)) ou dispersibles, notamment pour les tumeurs de la tête et du cou empêchant une alimentation normale, sera privilégiée sous couvert d'un étroit monitoring thérapeutique. Aucune recommandation ne peut être émise à ce jour concernant la possibilité de piler les comprimés de molécules antirétrovirales non dispersibles; en l'absence d'alternative, cette attitude nécessitera un monitoring pharmacologique.

Les difficultés d'alimentation pour mucite ou vomissements susceptibles d'entraîner des arrêts répétés du traitement antirétroviral doivent être anticipées. Dans ces situations difficiles, la prescription d'INNTI, même si elle est possible du point de vue des interactions médicamenteuses, devra être alors reconsidérée en raison du risque d'émergence de mutations de résistance.

Si une suspension thérapeutique du traitement antirétroviral s'impose, les combinaisons thérapeutiques actuelles autorisent un arrêt simultané de toutes les molécules ([Cf. supra](#) et [chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)).

✓ **Les interactions médicamenteuses entre traitements d'appoint et de support** (antiémétique, antidouleur, antifongique, antibiotique, antimycobactérie atypique, antirejet), **traitement antirétroviral et traitement carcinologique** doivent être analysées lors de la RCP ([Cf. paragraphe « Aspects pharmacologiques »](#))

✓ **Les effets indésirables des anticancéreux prescrits doivent être analysés lors de la RCP et expliqués au patient** comme par exemple, le spasme coronarien au 5FU, l'hypotension à l'étoposide, le choc au méthotrexate à fortes doses, la fièvre à la bléomycine, une coloration des urines en rouge sous anthracyclines. Les effets indésirables spécifiques aux thérapies ciblées devront faire l'objet d'une information explicite et détaillée ([Cf. infra](#)).



✓ **Une chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose voire d'une infection à CMV (Cf. encadré) doit être instaurée indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique** (44-46). En population générale, la prophylaxie vis à vis de la pneumocystose est indiquée pour un risque > 3,5 %, notamment en cas d'utilisation de certains anticancéreux comme le cyclophosphamide, la fludarabine, la cytarabine, le méthotrexate, les corticoïdes (dose  $\geq$  20mg/j de prednisone pendant plus de quatre semaines) et en cas de traitement par alemtuzumab, rituximab et anti-TNF alpha (41-43). Chez les PVVIH, l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique doit être anticipé (44-45). **La chimioprophylaxie vis à vis d'une infection à mycobactérie atypique par azythromycine (1cp à 1200mg/semaine), traditionnellement recommandée si le taux de CD4 est < 50/mm<sup>3</sup> ou susceptible d'atteindre ce taux sous traitement carcinologique, n'est pas utile chez les patients dont la CV est contrôlée (46).**

#### Chimioprophylaxie anti-infectieuse sous traitement à visée carcinologique

- La prophylaxie vis à vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose sera réalisée préférentiellement par triméthoprime-sulfaméthoxazole 80 mg/400 mg à raison d'1 cp par jour. En cas d'antécédent de toxoplasmose, la prophylaxie devra être réalisée par du triméthoprime-sulfaméthoxazole à 160/800 à raison d'1 cp/j. Une supplémentation par acide folinique en limite l'hématotoxicité.
- Cette prophylaxie doit être maintenue durant toute la durée du traitement antinéoplasique et interrompue après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 >200/mm<sup>3</sup> et >15 % depuis au moins 6 mois.
- Chez les patients allergiques aux sulfamides, l'atovaquone (suspension buvable) à raison de 1500 mg/j (soit deux fois 5 ml) en une prise avec un repas riche en graisse sera préférée à l'association dapsonne 50 mg/j + pyriméthamine (50 mg/semaine) et acide folinique (25 mg/semaine). Un déficit en G6PD devra être recherché avant la prescription de dapsonne.
- En cas de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, pour éviter une majoration de la toxicité hématologique (47), il est conseillé de recourir à une prophylaxie sans triméthoprime-sulfaméthoxazole (aérosol de pentamidine vis à vis de la pneumocystose ou atovaquone si une prophylaxie mixte pneumocystose-toxoplasmose est souhaitée).
- Chez les patients avec une sérologie négative pour la toxoplasmose, les mesures hygiénodietétiques préventives seront rappelées afin d'éviter une primo-infection. La surveillance sérologique n'est pas recommandée en cours de chimiothérapie. Dans cette situation sérologique, la prévention de la pneumocystose peut être réalisée par aérosol de pentamidine (300 mg toutes les quatre semaines) sous réserve d'un respect strict des modalités de réalisation qui conditionnent son efficacité, à savoir : i) l'utilisation d'un nébuliseur ultrasonique ou d'un Respigard®, afin d'assurer une diffusion de la pentamidine jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires ; ii) le respect d'un intervalle maximal de quatre semaines entre deux séances ; iii) la réalisation d'une bouffée de bronchodilatateur bêta-2 mimétique avant la réalisation de l'aérosol afin de faciliter la diffusion du produit ; iv) la durée minimale de 30 minutes avec changement de position pour ventiler l'ensemble des plages pulmonaires (position dorsale puis décubitus latéral droit puis gauche) ainsi que le respect des contre-indications : patient asthmatique, épisode infectieux pulmonaire intercurrent, tuberculose pulmonaire bacillifère. Le recours à cette méthode a pour avantage de limiter les effets toxiques des autres prophylaxies.
- Chez les patients avec une sérologie CMV positive, une prophylaxie vis à vis d'une infection à CMV sera planifiée en fonction des résultats de la PCR CMV (Cf. infra)
- Chez les patients avec un taux de CD4 <50/mm<sup>3</sup>, une prophylaxie vis à vis d'une infection à mycobactérie atypique ne doit être discutée qu'en l'absence de contrôle de la CV et doit tenir compte des interactions médicamenteuses.

✓ **Un contrôle systématique de la PCR CMV doit être réalisé avant la première cure de chimiothérapie en cas de sérologie CMV positive.**

En cas de positivité définie par une PCR CMV >1 000 copies/mL, un contrôle systématique du fond d'œil sera réalisé et en l'absence de rétinite, une prophylaxie par valganciclovir à 900 mg/j sera réalisée jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie. La toxicité hématopoïétique de cette prophylaxie pourra nécessiter le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique (Cf. infra). La PCR CMV sera contrôlée une fois par mois pendant toute la durée du traitement carcinologique.

✓ **Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante, une prophylaxie vis-à-vis des infections à VZV ou HSV sera réalisée par valaciclovir (500 mg**



deux fois/j). Cette prophylaxie sera suspendue chez les patients ayant débuté un traitement pré-emptif anti-CMV par valganciclovir.

✓ **Les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+) ou porteurs d'un anticorps HBc isolé doivent maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis de l'hépatite B.**

Les patients ayant une hépatite B chronique (Ag HBs+) doivent maintenir un traitement actif sur le VHB pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie et notamment en cas de traitement par rituximab (48, 49).

Ce risque de réactivation concerne également les patients porteurs d'un anticorps HBc isolé avec ADN VHB négatif (odds ratio 5,73, 95 % CI 2,01-16,33). Une prophylaxie est proposée systématiquement par certains (48) alors que d'autres préconisent un suivi mensuel de l'ADN VHB pendant la période de traitement et durant les 12 mois qui suivent la dernière cure (50). Ces deux attitudes restent à ce jour débattues.

De nouvelles recommandations ont été récemment émises par l'ANSM vis à vis du dépistage du virus de l'hépatite B avant l'instauration d'un traitement par pomalidomide. Une utilisation prudente de ce médicament avec une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement est ainsi recommandée chez les patients infectés par le VHB et chez les patients porteurs d'un Ac anti-HBc isolé (<http://ansm.sante.fr/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvelle-recommandation-importante-pour-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-avant-l-initiation-du-traitement-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).

**Dans le contexte d'une co-infection VIH/VHB (Ag HBs+), la combinaison antirétrovirale devra au minimum comprendre du ténofovir.** En cas de contre-indication du ténofovir (notamment en cas de chimiothérapie avec sels de platine ou methotrexate et/ou d'insuffisance rénale), un traitement par entécavir sera alors initié en association au traitement ARV ([Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »](#)). Cette décision devra prendre en compte le risque de mutation YMDD (identifiée ou non) chez des patients préexposés à la lamivudine, qui diminue l'efficacité de l'entécavir. Chez ces patients, une surveillance mensuelle de l'ADN VHB est recommandée.

**Chez les patients avec un Ac HBc isolé traités par rituximab, un traitement antirétroviral actif sur l'hépatite B sera maintenu ou instauré. Chez les patients ne pouvant pas recevoir un traitement par ténofovir,** une surveillance mensuelle des transaminases +/- de l'ADN VHB est recommandée pendant la période de traitement par rituximab. Cette surveillance sera maintenue durant les 12 mois qui suivront la dernière cure, comme proposé en population générale (50).

✓ **Les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés selon leurs indications usuelles.**

En population générale, la prévention primaire d'une leuconéutropénie par G-CSF est définie selon le risque de développer une neutropénie fébrile. Elle n'est pas indiquée si le risque est <10 % (51). Chez les PVVIH, les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés sans restriction, et ce d'autant plus qu'il peut exister une dysmyélopoïèse au cours de l'infection par le VIH (52). L'indication de l'érythropoïétine doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le rapport bénéfice risque en particulier de thrombose (interruption si hémoglobine > 12 g/dl).

### **Spécificités liées à l'usage de l'immunothérapie chez les PVVIH**

L'immunothérapie expose à un risque de survenue de complications, notamment infectieuses et dysimmunitaires (53). Les conséquences en termes de tolérance et d'efficacité restent à ce jour peu évaluées chez les PVVIH. Ces nouvelles thérapeutiques ont des cibles immunologiques également impliquées dans les mécanismes de persistance du virus VIH au sein de l'organisme.

C'est pourquoi, la prescription d'une immunothérapie chez une PVVIH doit être validée en RCP dédiée. Un observatoire national (ANRS- ONCOVIHAC; Coordonnateurs Pr JP Spano, Pr O Lambotte) colligeant les données de tolérance des anti-PD-1, anti PDL-1 ou anti-CTLA4 chez les PVVIH atteintes de cancer est en cours de mise en place (informations sur le site du réseau CANCERVIH ([www.cancervih.org](http://www.cancervih.org))). La participation à cet observatoire est fortement recommandée.

Il est important de souligner qu'en sus du **bilan pré et per-thérapeutique spécifiques** liés à la prescription de ces molécules (*Cf. tableau 2*), la charge virale VIH ainsi que le typage lymphocytaire devront être mesurés avant chaque cure d'immunothérapie. Par ailleurs, compte tenu du risque de

pathologie dysimmunitaire susceptible de survenir après la fin du traitement, une surveillance trimestrielle durant la première année puis tous les 6 mois doit être maintenue (examen clinique, bilan biologique avec contrôle de la TSH). Ce suivi est réalisé dans le cadre de la surveillance après traitement de l'affection maligne par l'équipe d'oncologie. Le clinicien référent VIH devra s'assurer de sa réalisation.

**Tableau 2 : Bilan pré et per-thérapeutique d'un patient traité par immunothérapie** (Adapté d'après S Champiat et al. Ref. (53))

<p><b>Bilan Pré-thérapeutique</b></p> <p><b>Interrogatoire et examen clinique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche d'un ATCD récent d'infection ou de fièvre (à explorer de façon appropriée), d'une symptomatologie digestive (nausées, troubles du transit), pulmonaire (toux, dyspnée), neurologique (céphalées, neuropathie périphérique), cutanée (éruption), rhumatologique (arthralgie).</li> <li>- Evaluation du performans status et des constantes (poids, taille, IMC, pouls, TA, température)</li> <li>- Récupération de l'ensemble des traitements en cours</li> </ul> <p><b>Examens de laboratoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sanguins : hémogramme, plaquettes, glycémie, ionogramme, réserve alcaline, calcium, phosphore, acide urique, urée, créatininémie, clairance de la créatinine, bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, phosphatase alcaline, albumine, CRP, anticorps antinucléaires, anti-TPO, anti-thyroglobuline, TSH, T4, Cortisol et ACTH mesurés à 8 heures, LH, FSH, oestradiol, testostérone ; Charge virale EBV, HHV8, PCR CMV si sérologie CMV positive, IGRA-tuberculose, sérologie VHB (et ADN VHB si AgHBs+ ou Ac HBc isolé), VHC si non disponible (et ARN VHC si sérologie positive)</li> <li>- Urinaires : Protéinurie sur échantillon (urines du matin, à jeun (g/l) combinée à un dosage de la créatininurie (mmol/l) et analyse du sédiment urinaire</li> </ul> <p><b>Imagerie :</b> radio du thorax de référence ou scanner thoracique avec coupes sériées fines, clichés avec et sans injection</p>
<p><b>Bilan pré-thérapeutique : Avant chaque cure d'immunothérapie (à jeun)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sanguin : Hémogramme, plaquettes, albumine, ionogramme, calcium, magnésium, phosphore, ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatases alcalines, GGT, glycémie, LDH, CRP, TP, créatininémie, clairance de la créatinine, typage lymphocytaire, charge virale VIH</li> <li>- Urinaire : protéinurie, glycosurie sur les urines du matin</li> </ul>
<p><b>Bilan pré-thérapeutique : tous les 3 cycles d'immunothérapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH (T3, T4 si TSH anormale),</li> <li>- anticorps antinucléaires, anti-TPO</li> <li>- Patient coinfecté VHB (AgHBs+ ou AC HBc isolé) : ADN VHB</li> <li>- Patient coinfecté VHC : ARN VHC</li> </ul>

### **BCG-thérapie et Cancer de la vessie chez les PVVIH**

A ce jour, les PVVIH ne sont pas considérés comme à plus haut risque de cancer de la vessie (54). Nous ne disposons pas de données épidémiologiques récentes concernant ce cancer chez les PVVIH en France, mais son incidence augmente en population générale. En 2015, il représentait le second cancer urologique après celui de la prostate, il occupait la 5<sup>e</sup> place en terme d'incidence et le 5<sup>e</sup> rang des décès tout cancer confondu (55).

Ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme, l'exposition professionnelle à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophosphamide), un antécédent d'irradiation pelvienne ou de bilharziose urinaire. En population générale, dans le cadre d'une exposition professionnelle antérieure motivant un dépistage ciblé (exposition pendant une période de un an ou plus), il est recommandé de mettre en place un dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérrogène vésical (cytologie urinaire tous les 6 mois)(56).

- ***En l'absence d'arguments épidémiologiques justifiant la nécessité d'un calendrier spécifique chez les PVVIH, les recommandations établies en population générale dans le cadre d'une exposition professionnelle doivent être appliquées.***
- ***La présence d'une hématurie, micro ou macroscopique, chez un patient tabagique, et a fortiori s'il a bénéficié antérieurement d'une radiothérapie pelvienne, et/ou en cas d'antécédent de bilharziose, doit faire évoquer le diagnostic de cancer de la vessie et doit conduire à la réalisation d'une cytologie urinaire.***

Les instillations endovésicales par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) restent l'un des traitements de référence pour les patients atteints d'une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) (57) mais sont contre-indiquées chez les patients atteints de déficit de l'immunité cellulaire, de déficits combinés et d'anomalies de la phagocytose (58). En dehors du risque de complications infectieuses locales et systémiques, chez les PVVIH, l'immunodépression actuelle ou passée pourrait limiter la réponse antitumorale induite par la BCG-thérapie qui s'avèrerait de fait suboptimale (54). Les données de tolérance et d'efficacité chez les PVVIH restent à ce jour très limitées et sont contradictoires (54, 58).

***En l'absence d'alternative (instillation de mitomycine-C) le rapport bénéfice/risque pour le recours à une BCG-thérapie doit être évalué en RCP dédiée avec l'oncologue et le clinicien référent VIH. Le recours à la RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCEVIH est également conseillé.***

Des travaux récents soulignent par ailleurs l'intérêt grandissant pour les nouveaux agents immunomodulateurs dans la prise en charge des cancers urothéliaux. Cette option thérapeutique reste à ce jour à évaluer chez les PVVIH (59-61).

Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, l'arrêt du tabac et du cannabis sont fortement recommandés (62).

## **Le parcours de soin d'une PVVIH atteinte d'un cancer**

### **Durant le traitement carcinologique**

La périodicité du suivi de l'infection par le VIH sera rapprochée avec une surveillance des fonctions hépatique et rénale. Le contrôle de la charge virale VIH plasmatique devra être mensuel, de même que la surveillance de la virémie CMV chez les sujets ayant une sérologie CMV positive, et des transaminases et +/- la virémie VHB chez les sujets co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé, (Cf. supra).

### **Après le traitement carcinologique**

Le parcours de soins de l'après cancer doit associer les partenaires référents qui ont participé à la prise en charge du cancer et de l'infection par le VIH ainsi que le médecin traitant. Un programme personnalisé de suivi doit être délivré au patient et on soulignera auprès du patient l'importance de ce suivi conjoint.

Une surveillance à moyen et long terme des éventuelles complications ou séquelles (cardiaques, neurologiques, rénales) liées à la chimiothérapie devra être mise en œuvre ainsi que leur traitement si nécessaire.

**En cas de traitement immunomodulateur, une surveillance régulière** doit être réalisée tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois. Le clinicien référent pour l'infection par le VIH devra s'assurer de la réalisation de cette surveillance.

Une réévaluation du traitement antirétroviral devra être réalisée au décours de la chimiothérapie, pour le simplifier ou l'adapter aux complications, séquelles ou comorbidités acquises. Cette modification du traitement antirétroviral devra tenir compte du statut sérologique du patient vis-à-vis du VHB.

Le traitement préventif des infections opportunistes doit être adapté ou interrompu en fonction de la situation clinique et de l'évolution du profil immunitaire. Comme en population générale, les modalités d'une réinsertion du patient dans sa vie professionnelle devront par ailleurs faire l'objet d'une réflexion anticipée.

## Le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH : aspects pharmacologiques

Ces aspects pharmacologiques concernent non seulement **les traitements à visée antinéoplasique mais aussi les traitements de confort, ainsi que les prophylaxies**. Les interactions peuvent être **d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique**. Dans tous les cas, ce sont d'éventuelles modifications d'exposition aux cytostatiques et/ou aux antirétroviraux par interaction médicamenteuse qu'il va falloir anticiper afin de prévenir une toxicité tout en gardant une efficacité antirétrovirale optimale. Si pour les ARV le monitoring pharmacologique est réalisé en pratique routinière, il n'en est pas de même pour les anticancéreux. **La place du monitoring pharmacologique devra ainsi être définie au cas par cas lors des RCP.**

### Antirétroviraux et chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse fait appel à différentes classes de molécules qui se sont enrichies, depuis peu des thérapies ciblées (inhibiteurs de protéines/enzymes, anticorps monoclonaux, inhibiteur de la m-Tor...) (Cf. *infra*).

De nombreuses molécules parmi les antirétroviraux et les anticancéreux sont des substrats et parfois des inducteurs/inhibiteurs de divers enzymes du métabolisme des médicaments (CYP 450...) et de transporteurs membranaires (Pgp, MDR, OAT...) ce qui génère un risque potentiel élevé d'interactions pharmacocinétiques.

L'impact des interactions médicamenteuses (IAMs) possibles avec les ARV concerne aussi bien l'efficacité que la toxicité de l'une ou l'autre voire des deux thérapeutiques (Cf. [annexe pharmacologique](#)). Il est important de souligner que l'intensité de l'interaction peut varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux en fonction des molécules.

**Seuls les anticorps monoclonaux non couplés ne présentent aucun risque d'interaction pharmacocinétique avec les antirétroviraux car ils ne sont pas métabolisés.**

- Effets des antirétroviraux sur les traitements à visée carcinologique
- **L'inhibition des cytochromes P450 3A4 par les IP**, notamment le ritonavir et le cobicistat avec quelques nuances (spécificité pour le CYP3A4 mais également inhibiteur du CYP 2D6 et de la Pgp), peut conduire à un surdosage de l'antimitotique et, par conséquent, à une **augmentation de la toxicité du traitement anticancéreux**. Celle-ci sera d'autant plus importante qu'un seul iso-enzyme des CYP3A est impliqué dans l'élimination de l'agent cytotoxique (exemple des taxanes comme le docetaxel ou le paclitaxel, ou des alcaloïdes de la pervenche).
- **L'effet inducteur des INNTI** (risque néanmoins réduit sous rilpivirine) **et de certains IP** (ritonavir, tipranavir, darunavir et amprenavir (fosamprenavir) pour lesquels des données sont disponibles), sur des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et **conduire à un traitement antitumoral sous optimal**.
- **Concernant les INTI**, ce sont les interactions pharmacodynamiques qui sont les plus à redouter car elles peuvent conduire à **un sur risque d'effets indésirables** du fait d'une potentialisation des effets toxiques par certains anticancéreux. Ainsi, **l'utilisation du ténofovir n'est pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive**; la potentialisation des toxicités classiques des INTI (neurologique, hématologique et digestive) est aussi à redouter en association avec les vinca-alcaloïdes, camptothécines, taxanes...).
- **Concernant** les risques d'interactions entre les antirétroviraux et les principaux médicaments relevant de **l'hormonothérapie des cancers** (plus particulièrement sein et prostate), les inhibiteurs de l'aromatase (létrazole et anastrozole) n'interagissent pas avec le dolutégravir, le raltégravir ou les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse. Par contre **les inducteurs des CYPs (INNTIs) nécessitent généralement une augmentation de leur posologie, alors que les inhibiteurs (IP "boostés") nécessitent la réduction de celle-ci**. Le tamoxifène présente un profil d'interaction superposable à celui des anti-aromatases.

Compte tenu d'un potentiel d'interaction limité et d'un profil de tolérance favorable, **le raltégravir (glucuroconjugué et non métabolisé par un CYP), le maraviroc (bien que métabolisé par le CYP3A4 il n'est ni inducteur, ni inhibiteur des CYP), le dolutégravir, la rilpivirine (risque d'interaction néanmoins possible), et l'enfuvirtide (T20) sont à privilégier chaque fois que possible.**

- Effets des traitements à visée carcinologique sur les antirétroviraux

- Si certains anticancéreux (méthotrexate, 5 fluoro-uracile, dérivés des sels de platine, anticorps monoclonaux) présentent très peu de risque d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les ARV, il existe un risque de potentialisation d'effets indésirables par addition de toxicité, notamment rénale en cas de association du ténofovir avec le méthotrexate ou les sels de platine. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques avec le pemetrexed (par exemple: les aminosides, les diurétiques de l'anse, les dérivés du platine, la ciclosporine) peut potentiellement diminuer sa clairance, justifiant un suivi rapproché de la fonction rénale. Quant à la gemcitabine, elle utilise des voies métaboliques intracellulaires comme les analogues nucléosidiques (zidovudine, didanosine, emtricitabine, lamivudine), ce qui pourrait en théorie conduire à des phénomènes de compétitions entre ces molécules, avec un possible impact sur l'efficacité des traitements (antirétroviral et/ou anticancéreux). A ce jour, la réalité de telles interactions n'est pas démontrée. Par contre, des interactions pharmacodynamiques sont plus à redouter avec notamment un risque de majoration de la myélosuppression (thrombopénie) en cas d'association avec la zidovudine.
- **Les thérapies ciblées (inhibiteurs des tyrosines kinases (ITKs) et anticorps monoclonaux (Mabs)) doivent être utilisées pour certaines avec précaution.**

- Les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITKs) constituent une famille récente et importante d'anti-cancéreux qui ciblent de façon spécifique les cellules cancéreuses de différents types de tumeurs (63). Les ITKs ont un important métabolisme hépatique et sont tous des substrats des CYP 450 3A4, plus 3A5 dans quelques cas et, à un degré moindre, d'autres cytochromes (1A2, 2C19, 2C9, 2D6...) ainsi que des UGT1A1/9. Ils sont eux-mêmes des inhibiteurs (plus rarement des inducteurs) de ces CYPs, ce qui leur confère un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques qui peuvent s'accompagner d'interactions pharmacodynamiques avec modification de leur efficacité ou de leur tolérance. Par ailleurs, ces cytostatiques peuvent induire des effets secondaires systémiques en partie concentrations-dépendants. Leur efficacité thérapeutique étant également dépendante de leur concentration, les ITKs sont donc considérés comme étant à faible index thérapeutique.

***Il est donc fortement recommandé de s'informer des propriétés pharmacocinétiques des ARV et des ITKs que l'on souhaite associer avant la mise sous traitement. Compte tenu de la variabilité de la pharmacocinétique des ITKs et de leur potentiel d'interaction, le recours au suivi thérapeutique pharmacologique sera d'une aide appréciable en pratique clinique.***

- Les anticorps monoclonaux (Mabs) ont une cible extracellulaire et se caractérisent par une longue demi-vie et l'absence d'interactions pharmacocinétiques(64, 65). Cependant, **une famille d'anticorps monoclonaux appelés anticorps « conjugués » mérite une attention particulière.** Ce sont des molécules dont la spécificité anticorps leur fait atteindre leur cible cellulaire spécifique (CD30 pour la maladie de Hodgkin, HER2 pour le cancer du sein), mais l'activité antimitotique est délivrée par une molécule cytotoxique couplée à l'anticorps qui est « internalisée » dans la cellule cible. Ce couplage n'empêche pas une fraction de la molécule cytotoxique de circuler et d'être métabolisée. Ces molécules (Vedotin pour l'anti CD30 ADCETRIS® Brentuximab vedotin et emtansine pour l'anti HER2 KADCYLA® ado-trastuzumab emtansine), ont un métabolisme qui emprunte la voie des cytochromes avec un risque d'interactions qui peuvent potentiellement en modifier la tolérance. Il est donc recommandé de ne pas les associer avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP. Les données d'interaction sont encore très limitées.

### **Antirétroviraux et radiothérapie**

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure de façon formelle sur une potentialisation des radiations ionisantes par les IP qui exposerait les patients à une majoration des radiodermites ou des mucites post-radique (66-69). Le traitement antirétroviral doit être maintenu lors d'une radiothérapie et ne doit pas être modifié.

### **Antirétroviraux et traitements d'appoint et de confort**



- Les traitements anti-infectieux

Certains agents anti-infectieux substrats des CYP, et/ou inhibiteurs (antifongiques azolés, macrolides...) ou inducteurs (rifampicine, rifabutine) du métabolisme exposent à un risque élevé d'interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à des anticancéreux métabolisés par les CYP3A4 (47). Ces interactions potentielles devront être analysées en RCP.

- Les traitements de la douleur

La prescription des traitements à visée antalgique doit prendre en compte les interactions potentielles avec certaines classes d'antirétroviraux. Seuls le paracétamol (pour les douleurs nociceptives), la prégabaline et la gabapentine (pour les douleurs neuropathiques) ne posent pas de problèmes d'interactions. Ainsi, **l'association de tramadol avec les IP ou l'EFV doit se faire avec précaution. Il en est de même pour l'amitryptiline (douleurs neuropathiques) qui interagit avec les IP et pour l'imipramine qui interagit aussi avec les INNTI. Les opioïdes (douleurs nociceptives) interagissent avec les IP et INNTI sauf la rilpivirine.** En l'absence d'alternative possible, l'utilisation de ces molécules doit se faire avec une surveillance clinique renforcée et un suivi pharmacologique est possible.

Par ailleurs, le traitement antalgique sera également adapté (choix de la molécule, posologie) à la consommation éventuelle d'opiacés ou de produits de substitution qui devra être quantifiée. Enfin, certaines de ces thérapeutiques nécessitent également **des adaptations de posologie en fonction de la clairance à la créatinine**, comme la gabapentine et la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit rester prudente chez les patients avec une clairance à la créatinine diminuée.

- Les antiémétiques

- Chez les patients sous maraviroc, raltegravir, dolutégravir: Tous les antiémétiques peuvent théoriquement être prescrits.
- Chez les patients traités par IP ou INNTI : Le métoclopramide et la dompéridone peuvent être prescrits.

L'utilisation de la **prochlorpérazine expose à un risque d'interaction chez les patients sous IP** et nécessite une surveillance médicale (risque de majoration des effets sédatifs de la prochlorpérazine).

Parmi les antagonistes de 5HT<sub>3</sub>, l'ondansétron est métabolisé par les CYP 1A2, 3A4, et CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP3A4 (IP) sont donc théoriquement susceptibles d'augmenter les concentrations d'ondansétron, mais de façon limitée puisque l'ondansétron peut être métabolisé par d'autres voies. Aucun ajustement posologique n'est *a priori* nécessaire. En revanche, **le granisétron** étant métabolisé principalement par le CYP3A4, le risque d'interaction avec les IP et les NNRTI est élevé, avec notamment **un risque d'allongement de l'intervalle QT en cas d'association avec l'atazanavir.**

**La prescription de granisétron chez un patient traité par un inhibiteur de protéase ou un analogue non nucléosidique n'est pas recommandée.**

**L'aprépitant** est un substrat, un inhibiteur modéré, et un inducteur du CYP 3A4. Il est également inducteur du CYP2C9. Les **concentrations d'aprépitant risquent donc d'être majorées en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4 (IP), et diminuées par un inducteur (efavirenz, nevirapine).** En l'absence de données avec les ARV, son **utilisation doit être prudente.** Par ailleurs, **les posologies de corticostéroïdes (dexaméthasone...) doivent être réduites de 50 %** en cas de co-administration, notamment par voie orale, avec l'aprépitant.

- Corticothérapie, ritonavir, cobicistat

Certains corticoïdes (**prednisolone, budesonide, fluticasone, triamcinolone**) administrés par voie inhalée, en infiltration ou per os exposent les patients traités par **ritonavir (y compris à faible dose en tant que booster) à des syndromes de Cushing ou à une insuffisance surrénalienne à l'arrêt** (70, 71). Une réduction de dose sous surveillance ou un changement vers un glucocorticoïde non métabolisé par les CYP3A4 (beclométhasone) peuvent être proposés dans ces situations. Parmi les corticoïdes inhalés, seule la béclométhasone ne présente pas de risque d'interaction. Compte tenu de ses caractéristiques pharmacocinétiques, des interactions similaires sont attendues avec le cobicistat.

- Levothyroxine, IP, INNTI et dolutégravir

Par leur effet inducteur potentiel sur certaines enzymes hépatiques comme les UGT, **les IP** et notamment ritonavir, lopinavir et tipranavir comme **les INNTI** accélèrent le catabolisme de la lévothyroxine au niveau hépatique (72, 73). Cette interaction expose à une **hypothyroïdie majeure** malgré l'augmentation des doses de l'opothérapie substitutive. Cette interaction doit être anticipée et



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

conduire à une modification du traitement antirétroviral notamment avant une thyroïdectomie.

Bien que peu impliqué à ce jour dans des interactions significatives, le raltégravir et le dolutégravir sont des alternatives à utiliser avec prudence car il existe un risque théorique de surdosage pour chacune des molécules, dans la mesure où anti-intégrase et levothyroxine utilisent la même voie métabolique. Des données récentes semblent confirmer ce risque d'**interaction entre levothyroxine et dolutégravir avec deux cas d'hyperthyroïdie** après un switch d'IP/r vers du dolutégravir (74). À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée concernant des interactions entre le maraviroc ou l'enfuvirtide et la levothyroxine.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Cancers (août 2017)**

<b>Médicaments anticancéreux</b>	<b>Voies métaboliques / transporteurs</b>	<b>Interaction pharmacocinétique</b>	<b>Interaction pharmacodynamique</b>
Agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide)	CYPs 3A4, 2A4/5, 2B6, 2C9/C19. Activation des pro-médicaments par 2B6 (C) ou 3A4 (I)	L'inhibition ou l'induction des CYPs modifie l'exposition des patients au traitement et le rapport efficacité/toxicité	(C) inhibition du 2B6 (IP, COBI) peut réduire son efficacité. (I) induction du 3A4 (INNTIs) accroît l'activité cytostatique/ la toxicité (arythmies, myélosuppression, cystite...)
Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine...)	CYPs 3A4 et 2D6, Substrats de la P-gp	Pas de modification significative de l'exposition par IP ou INNTIs. Toxicité par inhibition de la P-gp.	Aggravation potentielle de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine)	CYP 3A4	Concentrations et donc efficacité/toxicité modifiées par inducteurs ou inhibiteurs.	Possible accroissement de la myélosuppression et des neuropathies (autonome / périphérique). Si inducteurs, baisse d'efficacité possible
Podophylotoxines (étoposides)	CYPs 3A4, 1A2, 2E1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Risque accru de toxicités hépatique et hématologiques
Camphotécines (irinotécan, topotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Aggravation du risque de myélosuppression avec un IPr. ATV et IDV contre-indiqués
Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	CYPs 3A4 et 2C8	Concentrations augmentées par IPr ou IPc ou EVG/c et diminuées par INNTIs.	Potentialisation de la myélotoxicité et des neuropathies. Toxicité sévère avec LPV/r. Adapter les doses si intolérance
Antimétabolites /antifolates (méthotrexate, 5 fluoro uracile, cytarabine, pemetrexed)	Indépendant des CYPs	Métabolisme intracellulaire donc pas d'interactions prévisibles	Potentialisation possible de toxicités communes notamment néphrotoxicité par le TDF
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)	Indépendant des CYPs	Peu probables	Risque de potentialisation de la néphrotoxicité (TDF, IDV...)
Inhibiteurs des tyrosines kinases (imatinib, sorafénib,erlotinib...)	CYP 3A4	Impacts des ARVs inducteurs ou inhibiteurs sur les concentrations des cytostatiques	Risque de potentialisation de la myélotoxicité (ZDV), de la cardio- et/ou néphrotoxicité (IPr). Associer avec précautions, adapter la posologie.ATV est contre-indiqué
Inhibiteurs du protéasome (bortézomib)	CYPs 3A4 et 2C19	Interaction modérée avec inhibiteurs	Surveillance de la tolérance
Inhibiteurs de m-Tor (temsirolimus/sirolimus)	CYP 3A4 et substrat de la P-gp	Modifications attendues des concentrations avec inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4. Prudence	Possible potentialisation des anémie, asthénie, neutropénie, œdème. Modification de l'efficacité
Anti-oestrogènes (tamoxifène)	CYPs 2A4/5 et 2D6 (polymorphisme génétique)	Inhibiteurs et inducteurs des CYPs 2D6 et 3A4 réduisent le métabolite actif. Associations non recommandées	Perte d'efficacité potentielle, suivi pharmacologique et adaptation de posologie à envisager
Anticorps monoclonaux (bevacizumab,rituximab, nivolumab...)	Pas d'effets des CYPs, dégradation peptidique	Interactions peu probables	Interactions peu probables

## Dépistage et prise en charge des affections malignes chez la PVVIH

Les PVVIH doivent bénéficier des programmes de dépistage et de surveillance après traitement pour une affection maligne tels que recommandés en population générale, mais des données récentes soulignent l'insuffisance d'application de ces recommandations. Ainsi, dans l'enquête VESPA2 le dépistage du cancer du col et du sein était comparable à la population générale (frottis cervico-vaginal dans les 3 ans : 88.2 % contre 82.8 %, mammographie dans les deux ans : 82.2 % contre 88 %) mais compte tenu des recommandations spécifiques établies pour les FVVIH, le dépistage du cancer du col restait insuffisant (76 % seulement des femmes rapportaient avoir bénéficié d'un frottis dans l'année) (75). Quant au dépistage du cancer colorectal, seulement 39.4 % des PVVIH (hommes et femmes) ont déclaré avoir eu une recherche de sang dans les selles dans les deux ans. Ce dépistage était significativement plus faible chez les femmes pour la tranche d'âge des 50-54 ans (50-54 ans : 25.2 % ; 55-64 ans : 46.7 % ; 65-74 ans : 40.7 %,  $p=0,02$ ).

Par ailleurs, les patients antérieurement traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie ainsi que ceux qui ont bénéficié d'une transplantation ont un risque majoré de cancer secondaire. Ce surrisque est de 36 % en population générale (1, 55) mais il varie selon le site du premier cancer, et il est plus élevé lorsque le premier cancer est en lien avec une consommation de tabac ou d'alcool. Pour exemple, en cas de cancer des voies aérodigestives supérieures, le risque de second cancer est de 3.89 chez l'homme et 3.43 chez la femme, contre 1.08 chez l'homme et 1.18 chez la femme après un cancer colorectal; en cas de cancer du poumon, le risque est augmenté de 43 % chez l'homme et de 31 % chez la femme (55).

***Les PVVIH traités antérieurement par radiothérapie, chimiothérapie et/ou transplantés doivent bénéficier d'une surveillance spécifique selon les modalités définies par le cancérologue; le clinicien référent VIH et/ou le médecin généraliste devront s'assurer de la réalisation de ce suivi.***

Enfin, plusieurs études confirment que le vieillissement de la population VIH s'accompagne d'une modification de la répartition des différents types de cancers avec une prévalence plus faible des cancers en lien avec un virus (ou *Helicobacter pylori*) chez les PVVIH âgés de 50 ans et plus (76).

***Toutes ces notions doivent désormais être intégrées lors de l'élaboration du parcours de soin coordonné des PVVIH et notamment s'ils ont été précédemment traités pour un cancer et/ou ont bénéficié d'une transplantation et s'ils sont de surcroît âgés de 50 ans et plus. Elles soulignent par ailleurs la nécessité d'actions de sensibilisation auprès des médecins et d'information auprès des patients concernant notamment le dépistage du cancer du colon dont la fréquence augmente après 50 ans en population générale, avec un risque majoré en cas d'antécédent familial. Les COREVIH devraient prendre leur part à ces actions de sensibilisation.***

Des référentiels spécifiques pour le dépistage et la prise en charge de certains des cancers à risque particulièrement élevé chez les PVVIH restent nécessaires et sont exposés dans ce chapitre (1).

L'étude ANRS-ICUBE - sous-étude HPV-ANRS-C017-VIHGY a permis de confirmer que les FVVIH ont un portage anal d'HPV à haut risque presque deux fois plus fréquent qu'au niveau du col et que le risque d'avoir une lésion anale intra-épithéliale précancéreuse était quatre fois plus élevé en cas d'antécédent de lésion du col (OR : 4,2 [1.1-16.4]) (77) (Cf. *infra*).

L'étude ANRS EP48 HIV CHEST a confirmé la faisabilité d'un dépistage du cancer du poumon par un scanner thoracique faible dose avec contrôle histologique quand nécessaire, pour une population bien définie (Cf. *infra*) (78). Toutefois, ces deux études restent insuffisantes pour établir un algorithme de dépistage du cancer anal et du cancer du poumon chez les PVVIH (Cf. *infra*). Pour le cancer du col, les données récentes de la littérature autorisent dans certaines conditions, de se référer aux recommandations établies en population générale (Cf. *infra*).

L'infection par le VIH est très souvent un critère de non inclusion dans les essais cliniques en cancérologie. Les options thérapeutiques des cancers les plus fréquents sont présentées dans ce chapitre en se référant principalement à une publication récente ayant pour objectif d'uniformiser le traitement des PVVIH atteints d'un cancer (8).

Compte tenu du sur-risque avéré des cancers de la tête et du cou chez les PVVIH (79), nous avons

souhaité rappeler les recommandations pour un diagnostic précoce des cancers de la cavité buccale telles que définies en population générale.

Le dépistage et la prise en charge du carcinome hépatocellulaire sont traités dans le [chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »](#). Les modalités du dépistage du carcinome hépatocellulaire sont cependant rappelées dans les points forts et recommandations.

## Les lymphomes

Les lymphomes restent une complication majeure de l'infection par le VIH et la deuxième cause de mortalité par cancer dans cette population tout au moins dans les pays occidentaux. Il s'agit de lymphomes non hodgkiniens (LNH) (60 %) avec 30 % de lymphomes B à grandes cellules, 15 % de lymphomes de Burkitt et 10 % d'autres lymphomes systémiques comme les lymphomes plasmablastiques ou les lymphomes des séreuses. Les lymphomes primitifs cérébraux ne représentent à l'heure actuelle que moins de 5 % des lymphomes non hodgkiniens. Dans 40 % des cas il s'agit d'un lymphome de Hodgkin (LH) (ANRS CO16 LYMPHOVIR). La prise en charge des lymphomes doit être réalisée dans des centres spécialisés d'onco-hématologie ou dans des services ayant une forte expérience des pathologies considérées et après discussion en RCP d'onco-hématologie. Le principe général est de proposer le traitement optimal pour le type de lymphome donné et de considérer l'infection VIH comme une comorbidité. Ceci peut conduire à des aménagements thérapeutiques qui doivent rester l'exception.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une amélioration significative de la survie des patients traités pour un lymphome (80). Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser si nécessaire. Cependant, une proportion relativement importante, de l'ordre de 30 %, des lymphomes survient chez des patients à charge virale VIH plasmatique indétectable (81).

**Aucune procédure de dépistage n'est à ce jour recommandée chez les PVVIH contrairement aux patients transplantés rénaux (82).**

### Lymphomes non hodgkiniens systémiques

L'incidence en France a diminué en 2011 à 1.2 /1 000 Pa (IC95 % : 0,9-1,6) contre 6.2/1 000 Pa (IC95 % : 5,4-7) en 1996(83). Les caractéristiques immunovirologiques des patients sont très variables avec une médiane de CD4 à environ 250 /mm<sup>3</sup>.

Pour les LNH agressifs, le score IPI (index pronostic international) adapté à l'âge est quantifié de 0 à 3 avec 1 point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale ; Karnofsky <60 % (ou ECOG 2 à 4) ; stade d'Ann Arbor III ou IV.

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels l'ACVBP, l'EPOCH, ou M-BACOD proposés dans les LNH les plus agressifs (avec score IPI > 1). La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours) n'a pas été confirmée. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients non VIH. Cette association a été testée chez des PVVIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085, non comparatif, a montré des résultats encourageants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 >200 /mm<sup>3</sup> et un score IPI < 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>. Ce sur risque n'a pas été confirmé par la suite. Le risque de réactivation d'une hépatite B après rituximab impose un traitement antiviral efficace sur le VHB chez les patients à risque (Cf. *supra*).

À ce jour, devant un lymphome diffus à grandes cellules B, on peut recommander la stratégie suivante :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 >50 /mm<sup>3</sup> et un score IPI= 0 ou 1: six (IPI=0) à huit (IPI=1) cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 >50 /mm<sup>3</sup> et un score IPI >1 :
  - soit huit R-CHOP ou 4 ACVBP l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible mais la mauvaise tolérance en particulier hématologique amène parfois à des hospitalisations prolongées ; cependant cette association a montré sa supériorité chez les patients non infectés par le VIH, suivis d'une consolidation,
  - soit chimiothérapie suivie d'intensification et d'autogreffe de moelle osseuse après recueil de

cellules souches (schéma non encore validé);

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 <50 /mm<sup>3</sup>: décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général ;
- une prophylaxie méningée sera réalisée (4 PL) en cas de score IPI >1 quel que soit le nombre de lymphocytes CD4.

L'existence d'une atteinte neurologique ou testiculaire doit faire discuter l'adjonction du méthotrexate à forte dose.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme chez les patients non VIH. Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe. La survie globale à 2 ans est de l'ordre de 75 % et il est possible d'évaluer le taux de survie en rémission complète à environ 50 % à 5 ans.

### **Lymphome cérébral primitif**

L'incidence des lymphomes primitifs cérébraux a considérablement diminué dans la fin des années 1990 pour se stabiliser autour de 0,1 /1000 PA depuis 10 ans (83). Il faut distinguer deux formes pour lesquelles physiopathologie et traitement sont intimement liés :

- pour les patients présentant un déficit immunitaire profond et un lymphome associé à l'EBV, la reconstitution immunitaire joue un rôle primordial et peut même être suffisante pour obtenir une rémission. Il convient alors de proposer un traitement court pour contrôler le lymphome en même temps que l'introduction ou l'optimisation du traitement antirétroviral. Deux à quatre cycles associant corticoïdes à forte dose et méthotrexate ou aracytine, peuvent suffire avant de laisser la reconstitution immunitaire obtenir la rémission
- pour les rares patients chez qui le lymphome survient alors que l'infection VIH est contrôlée et le taux de lymphocytes CD4 >100 /mm<sup>3</sup>, six cycles de chimiothérapie associant méthotrexate et aracytine peuvent être nécessaires.

La radiothérapie cérébrale, assez mal tolérée dans ce contexte, n'est désormais réservée qu'aux lymphomes en échappement.

### **Les lymphomes de Burkitt**

Ils représentent environ 15 % des LNH et surviennent le plus souvent chez des patients peu immunodéprimés (médiane de CD4 supérieure à 250 /mm<sup>3</sup>). Le diagnostic différentiel avec un lymphome B diffus à grandes cellules peut être difficile et nécessiter le recours à des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique. Cette distinction a une réelle importance thérapeutique. Ces lymphomes justifient une prise en charge immédiate en onco-hématologie. L'urgence et l'intensité du traitement sont des éléments cruciaux du succès. Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (COPADM ou CODOX-M/IVAC). Une prophylaxie méningée intrathécale et systémique est recommandée. La prévention du syndrome de lyse puis le respect de la dose-intensité initiale sont indispensables pour espérer obtenir une rémission complète.

### **Les lymphomes plasmablastiques**

Ils représentent 5 à 10 % des LNH. Il s'agit de lymphomes diffus à grandes cellules à différenciation immunoblastique et/ou plasmocytaire avec expression du CD138 et faible expression de CD20, principalement décrits chez des patients très immunodéprimés. Ces proliférations lymphoïdes sont le plus souvent associées à l'EBV et intéressent principalement la muqueuse digestive. Certains lymphomes en différenciation plasmocytaire sont associés au virus KSHV/HHV-8 et peuvent compliquer une maladie de Castleman. Les chimiothérapies sont de type CHOP parfois en association avec du méthotrexate ou de l'aracytine.

### **Les lymphomes des cavités (primary effusion lymphoma)**

Ces lymphomes restent rares et correspondent à des proliférations lymphoïdes B très proches des lymphomes immunoblastiques ou plasmablastiques, avec la particularité d'une double infection par EBV et HHV-8 des cellules tumorales (86). Ils se manifestent par un épanchement pleural, péricardique ou une ascite contenant des cellules de très grande taille au phénotype particulier, le plus souvent non-B, non-T, activées. Des formes extra-cavitaires existent également. Le traitement associe polychimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants.

### **Lymphomes de Hodgkin**

L'incidence des lymphomes hodgkiniens est évaluée à 0.8 /1 000 Pa avec une parfaite stabilité de ce risque sur les 20 dernières années (83). Les caractéristiques immunovirologiques des patients



suggèrent un pic d'incidence pour les patients avec des CD4 autour de 200 /mm<sup>3</sup> et une charge virale VIH contrôlée.

Au cours des lymphomes de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire associées à l'EBV sont observées beaucoup plus fréquemment que dans la population générale, avec une présentation souvent plus péjorative. Il s'agit le plus souvent de formes disséminées avec une atteinte médullaire et/ou hépatosplénique correspondant à un stade IV chez plus de 60 % des patients.

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie de type ABVD avec ou sans radiothérapie suivant le stade (84). Des polychimiothérapies plus agressives (BEACOPP) sont possibles pour les formes les plus graves ou en cas de réponse insuffisante. Leur toxicité est un obstacle important à leur utilisation chez les PVVIH. La place de l'anticorps monoclonal anti-CD30 (Brentuximab) couplé au Vedotin est en cours d'évaluation (remplacement de la Bleomycine par le Brentuximab-Vedotin dans le schéma ABVD, étude AMC-085).

En dépit de l'agressivité de la maladie chez la PVVIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales (85). La survie globale à 2 ans est en règle supérieure à 95 %. Toutefois, les rechutes, même tardives, ne sont pas exceptionnelles et peuvent être traitées par intensification et autogreffe de moelle osseuse.

### La maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi (MK) est l'une des manifestations cliniques liées au virus HHV-8,  $\gamma$ 2-herpèsvirus, agent étiologique également du lymphome primitif des séreuses et de la forme plasmablastique de la maladie de Castelman. Les facteurs classiquement associés à l'apparition d'une MK chez un PVVIH sont le niveau d'immunodépression, une faible réponse immune anti-HHV-8 ainsi qu'une charge virale VIH élevée. Mais la survenue potentielle d'une MK après l'introduction d'un traitement antirétroviral chez un patient sévèrement immunodéprimé souligne l'importance du système immunitaire dans la survenue de cette affection (87, 88). Ceci est confirmée par une étude récente, qui montre que l'immunodépression est bien le facteur de risque majeur chez un patient qui initie un traitement antirétroviral alors que chez un patient sous traitement antirétroviral depuis plusieurs années, c'est la persistance d'une réplication virale qui représente un facteur de risque de maladie de Kaposi, indépendamment du taux de CD4 (89). Les hormones féminines pourraient avoir également un effet protecteur, expliquant ainsi un sexe ratio plus élevé chez les hommes (90).

En France, entre 2003 et 2011, la MK représentait 38 % des cas de Sida inaugural, soulignant ainsi la nécessité de savoir identifier des lésions cutanéomuqueuses de maladie de Kaposi (91). Mais des cas de MK de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont également rapportés chez des patients sous traitement antirétroviral efficace, avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé (92).

La restauration immunitaire et le contrôle de la charge virale sont donc des conditions nécessaires mais non suffisantes pour réduire le risque de MK chez un PVVIH. L'analyse réalisée au sein de la cohorte hospitalière française, montre ainsi que les patients sous cART à charge virale contrôlée et avec un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins deux ans, gardent un risque de survenue de MK 35,4 (18,3-61,9) fois plus élevé qu'en population générale (19).

Parmi les facteurs associés à la persistance de ce surrisque, on soulignera le rôle de l'inflammation chronique, du vieillissement de la population suivie et de l'immunosénescence prématurée des PVVIH, elle-même récemment associée au degré d'activation immunitaire (93-96).

***Ainsi en 2017, un examen clinique attentif de la peau et des muqueuses reste nécessaire chez tout PVVIH, indépendamment de la CV et du taux de CD4 et représente le mode de dépistage de cette affection.***

***Le diagnostic de MK de localisation viscérale exclusive doit toujours être évoqué lors du bilan étiologique d'une image pulmonaire ou d'une anémie par saignement digestif.***

Bilan au diagnostic d'une maladie de Kaposi

#### L'examen clinique

La MK atteint typiquement la peau et les muqueuses buccogénitales, chez l'homme comme chez la femme. Cependant des localisations viscérales exclusives sont également possibles rendant ainsi nécessaire l'évocation du diagnostic dans le bilan étiologique d'une image pulmonaire ou d'une anémie. Certaines localisations cutanéomuqueuses sont caractéristiques (pavillon des oreilles, pointe



du nez), d'autres plus discrètes (conjonctives palpébrales inférieures, angle interne de l'œil, espaces interorteils, entre les piliers du palais ou au niveau de la gencive (pseudo-épulie) et doivent être systématiquement recherchées.

Un examen histologique n'est pas systématiquement requis lorsque la présentation des lésions est caractéristique. Il reste cependant nécessaire en cas de lésions atypiques ou chez des patients à peau noire, chez qui l'aspect lésionnel rend parfois le diagnostic plus difficile (97). Des études immuno-histochimiques permettent alors de confirmer le diagnostic (CD31, CD34, facteur VIII et marqueurs des cellules endothéliales) (98).

#### **Recherche de localisations profondes**

Les atteintes pulmonaires et digestives restent les plus fréquentes, mais d'autres localisations viscérales sont possibles (foie, cœur, pancréas), ainsi que des atteintes osseuse, musculaire, médullaire et ganglionnaire (96).

**Un scanner thoraco-abdominal doit être systématiquement réalisé** afin de rechercher des localisations pulmonaire, ganglionnaire, pleurale voire péricardique (99).

**Une endoscopie digestive haute et basse n'est indiquée qu'en cas de symptomatologie digestive ou de saignement digestif extériorisé ou d'une anémie.** Des localisations digestives asymptomatiques sont en effet présentes au diagnostic de MK chez environ 40 % des patients mais les études conduites principalement pendant la période pré-ART ont permis de confirmer l'absence de valeur pronostique de ces localisations lorsqu'elles étaient asymptomatiques (100).

De la même manière, une fibroscopie bronchique n'est pas indiquée chez un patient asymptomatique.

**La place du PET/CT** reste à définir dans le bilan d'extension initial ainsi que dans l'évaluation de la réponse thérapeutique (101). Toutefois, la bonne corrélation entre réduction des lésions hypermétaboliques et réponse clinique observée dans un essai clinique démontre que cet examen pourrait permettre de quantifier de façon objective, l'effet d'un traitement sur le processus angiogénique de la MK (102).

#### **Place des marqueurs biologiques**

Plusieurs études se sont attachées à évaluer l'impact de la réponse immune spécifique HHV-8, de la charge virale HHV-8 (dans le plasma et les PBMC) ainsi que la prévalence des anticorps anti-HHV-8 sur l'incidence, l'expression clinique et la réponse au traitement (103-110). Certaines ont conclu à la valeur prédictive de la charge virale plasmatique HHV-8 en tant que marqueur prédictif de la réponse au traitement et comme outil pouvant permettre d'identifier les patients à haut risque de moins bonne réponse (103, 105, 106, 111, 112) et d'autres non (113, 114).

A ce jour les données restent insuffisantes pour élaborer des stratégies de prévention ou de traitement ou pour établir des recommandations thérapeutiques en fonction du niveau de la charge virale HHV-8 dont la valeur seuil reste à déterminer, et pourrait de surcroît varier selon le sous-type viral de HHV-8 (115-117).

Le seul intérêt potentiel à mesurer la charge virale plasmatique HHV-8 à ce jour serait de pouvoir écarter en cas de négativité, le diagnostic d'une maladie de Castelman, comme le rapporte une étude récente réalisée sur plus de 700 PVVIH (118).

***C'est pourquoi, la quantification de la charge virale plasmatique HHV-8 n'est pas recommandée en routine. Sa place reste à valider dans le cadre d'essais cliniques.***

#### **Prise en charge thérapeutique d'une maladie de Kaposi**

Traitement antirétroviral, chimiothérapie par voie systémique ou locale, interféron alpha, thérapies ciblées, radiothérapie, cryothérapie/cryochirurgie constituent à ce jour l'arsenal thérapeutique dont nous disposons. Ces méthodes ont été pour la plupart évaluées à l'ère des pré-cART mais certaines sont encore en cours d'évaluation. Si le ganciclovir et /ou sa prodrogue, le valganciclovir, évalués dans le cadre d'essais randomisés, ont permis de réduire le portage oral et la réplication de HHV8 ainsi que la baisse de l'incidence de MK de 75 % en per os (119) et de 93 % par voie veineuse (120), aucun agent anti-herpétique n'a démontré une quelconque efficacité dans le traitement d'une MK avérée.

Nous manquons de données suffisamment étayées pour établir des recommandations thérapeutiques spécifiques concernant les cas de MK déclarés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et une immunité TCD4 quantitativement restaurée. Chez ces

patients, les modalités devront être définies en RCP. Dans le cadre du Réseau National CANCERVIH, parmi les 49 cas de maladie de Kaposi présentés au 30 juin 2016, 89 % des cas sont survenus sous ARV, avec une charge virale indétectable dans 67 % des cas et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> chez 28 % des patients.

**Ainsi, à l'ère des multithérapies antirétrovirales actives, la prise en charge thérapeutique d'une MK relève d'une approche individualisée dans laquelle doit être pris en compte non seulement le degré d'extension de la maladie mais aussi certains critères prédictifs de l'évolution de MK, sans oublier les comorbidités éventuellement associées (Cf. figure 1 : algorithme de prise en charge de la MK).**

**Critères prédictifs d'évolution d'une MK**

• **La classification T.I.S**

Avant l'ère des multithérapies antirétrovirales, la classification T.I.S basée sur le degré d'extension tumorale (T0 ou T1), le statut immunitaire (I0 ou I1) et la présence de signes systémiques (S0 ou S1), définissait l'attitude thérapeutique, le chiffre 0 ou 1 définissant un risque faible ou élevé d'évolutivité et de décès (tableau) (121). Suite à l'introduction des ARV hautement actifs, cette classification a été adaptée, classant le stade T1S1 comme seul à risque élevé d'évolutivité et de décès, conduisant systématiquement à une chimiothérapie (122, 123). Toutefois, plusieurs études réalisées durant la période post-ARV ont souligné l'absence de corrélation entre stade tumoral et réponse thérapeutique y compris en cas de localisation viscérale exclusive (97, 124-126). L'approche thérapeutique proposée par Bower et al préconise le recours à une chimiothérapie d'emblée en association à un traitement antirétroviral en cas d'oedème périlésionnel ou de lésions ulcérées ou de localisations oropharyngées ou gastrointestinales étendues, ou autres atteintes viscérales, hors atteintes ganglionnaires (stade T1) (127). Dans cette étude prospective, la survie globale à 5 ans était de 95 % chez les patients naïfs d'ARV classés T0 et traités par ARV seul avec une survie sans progression de 77 %, et de 85 % chez les patients classés T1 traités par ARV et anthracycline liposomale.

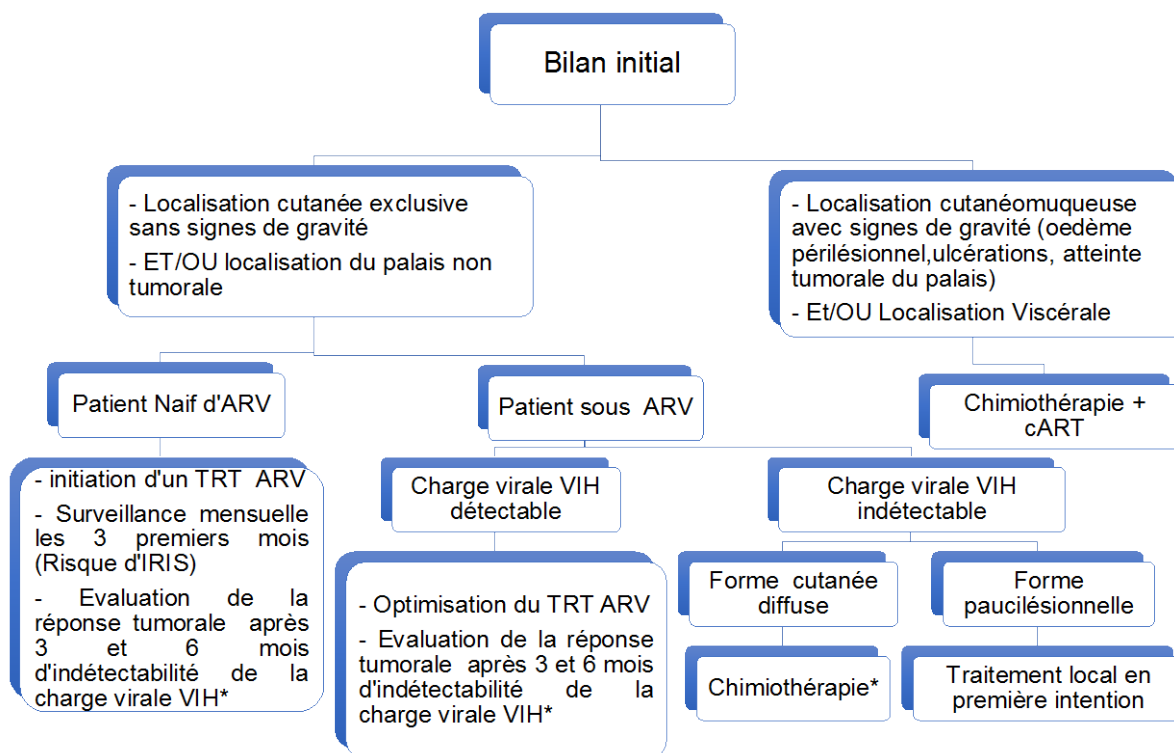
Cette stratégie ne serait cependant pas applicable dans les pays non industrialisés (128).

Classification TIS	Meilleur risque 0	Mauvais risque 1
<b>T : Tumeur</b>	Restreinte à : - peau et/ou - ganglions et/ou - lésion plane du palais	Associée à : - œdème et/ou ulcération cutanée - lésions buccales non planes - autres localisations viscérales
<b>I : Système Immunitaire</b>	CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>
<b>S : Symptômes systémiques</b>	- pas d'antécédent d'IO - pas d'antécédent de candidose oro-pharyngée - pas de fièvre ou d'amaigrissement - indice de Karnovsky > 70*	- antécédents d'infection opportuniste - fièvre, amaigrissement, - indice de Karnovsky < 70* - atteinte neurologique, lymphome ...

• **Index pronostic de la MK**

**Un index pronostic** calculé à partir de quatre critères (âge au diagnostic de MK, stade CDC, présence de signes systémiques, taux de CD4) a été proposé afin de définir la nécessité de recourir d'emblée à une chimiothérapie (129), mais sa place reste à définir.

Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la maladie de Kaposi chez le PVVIH



\*En cas d'échec de la stratégie, le dossier sera représenté en RCP Cancer SIDA

## Méthodes thérapeutiques

### 1. Le traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la MK et doit être initié chez tout patient naïf, ou être optimisé en cas d'échec virologique. Une réponse quasi complète est alors obtenue dans la majorité des cas (99, 129, 130). L'effet antitumoral, antiangiogénique et anti-HHV8 documenté pour certains inhibiteurs de protéase (ritonavir, nelfinavir, indinavir et saquinavir) sur des études *in vitro* (115, 131, 132) a fait considérer qu'une combinaison à base d'inhibiteur de protéase était plus efficace qu'une combinaison à base d'analogues non nucléosidiques (115, 133). Cependant aucune de ces deux modalités thérapeutiques n'a démontré de supériorité tant dans la prévention d'une MK (134, 135) que dans la réponse au traitement (délai (124) ; taux de réponse (133, 136), survie ou recours à une chimiothérapie (comparaison lopinavir/r versus efavirenz) (137). Toutefois, une étude récente montre sur une large cohorte de PVVIH, une plus faible incidence de MK chez les patients exposés aux IP pendant une période minimale d'un an de façon consécutive (138).

**A ce jour nous ne disposons d'aucune donnée sur l'impact des combinaisons thérapeutiques à base d'anti-intégrase dans la prévention ou le traitement d'une MK liée au VIH.**

La réponse au traitement antirétroviral peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)), peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les 3 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral afin de proposer un traitement spécifique si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes, et tout particulièrement en cas d'atteintes viscérales.

### 2. La chimiothérapie

Avant l'ère des ARV hautement actifs, plusieurs lignes de chimiothérapie administrée en monothérapie ont été évaluées avec des taux de réponse allant de 10 à 80 % mais maintenus sur de courtes périodes et au prix de taux élevés d'effets secondaires. La bléomycine par voie intramucosale

(5 mg/J pendant 3 jours toutes les 2 ou 3 semaines) ou en perfusion intraveineuse lente continue (6 mg/m<sup>2</sup>/J sur 4 jours toutes les 4 semaines) a été la plus fréquemment prescrite compte tenu de son meilleur rapport bénéfice/risque (139). Elle garde une place dans l'arsenal thérapeutique actuel. Compte tenu de sa toxicité pulmonaire, une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DCO (diffusion alvéolaire du monoxyde de carbone) doit être réalisée avant la première cure et contrôlée dès que la dose cumulée atteint les 200 mg. La bléomycine doit être arrêtée dès que la DCO est diminuée de plus de 40 % par rapport à la mesure initiale. La dose maximale cumulée de bléomycine est de 300 mg mais elle doit être réduite en cas de radiothérapie associée ou d'association à des anticancéreux à toxicité pulmonaire (140).

Les anthracyclines liposomales et les taxanes sont les deux chimiothérapies de référence administrées en monothérapie (i) en l'absence de réponse après l'instauration ou l'optimisation d'un traitement antirétroviral, (ii) en cas de progression (*Cf. supra*), (iii) ou d'emblée en cas de critères de gravité (*Cf. figure 1: Algorithme de prise en charge de la MK chez les PVVIH*). Une méta-analyse récente portant sur six essais randomisés et trois études observationnelles qui ont inclus 792 PVVIH atteints de formes sévères de MK, a confirmé l'efficacité équivalente d'une chimiothérapie à base de paclitaxel, de doxorubicine ou de daunorubicine liposomale associée au traitement antirétroviral, avec une réduction significative de la progression de la MK sans différence entre les trois molécules, et une réduction non significative des lésions de MK survenue dans le cadre d'un syndrome de reconstitution immunitaire (141). Néanmoins, nous disposons de suffisamment de données pour recommander en première ligne l'utilisation d'une anthracycline liposomale (Caelyx/Doxil 20 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 ou 3 semaines ou daunoxome 40 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines) (142-144). Bien qu'aucune cardiotoxicité n'ait été rapportée y compris en cas de doses cumulées élevées, il reste recommandé de mesurer la Fraction d'Ejection Ventriculaire (qui doit être supérieure à 45 %) avant la première cure et de la contrôler au bout de 6 cures. La dose totale cumulée maximale d'anthracyclines est de 550 mg/m<sup>2</sup> et nécessite un monitoring cardiaque pour les patients ayant atteints ou dépassée cette dose. Une érythrodysesthésie palmoplantaire ainsi qu'une toxicité médullaire peuvent limiter l'utilisation de cette classe thérapeutique.

En cas d'échec aux anthracyclines liposomales, le paclitaxel, qui a l'AMM en Europe dans cette indication à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours, pourra être proposé. Les taux de réponse observés sont de 60-70 % (145, 146). A noter pour cette molécule, une toxicité neurologique, médullaire et un risque élevé d'alopécie et d'atteinte unguéale dont le patient devra être informé.

### 3. La radiothérapie

Les lésions de Kaposi étant radiosensibles, une électrothérapie peut être envisagée pour traiter les lésions cutanées voire une photonthérapie en cas de formes étendues ou tumorales de la peau et des muqueuses, ainsi que pour les atteintes ganglionnaires et viscérales. Le schéma d'administration (dose, durée) est bien défini avec un taux de rémission complète corrélée à la dose délivrée (83 % pour une dose de 40 Gy délivrée en 20 fractions)(147). Ce schéma doit cependant être adapté en fonction des régions à traiter: 30 à 40 Gy sont recommandés pour des localisations cutanées contre 20 Gy en cas de régions plus radiosensibles comme les organes génitaux externes et 16 Gy en cas de localisation ORL (100).

### 4. Les immuno-modulateurs

**4.1 L'interféron alpha (IFN- $\alpha$ )** largement utilisé avant l'ère des ARV hautement actifs à des posologies élevées (10 millions d'unités par jour ou 5 millions d'unités / par jour ou 3 jours par semaine) et au prix d'une toxicité élevée, a été récemment évalué dans sa forme pegylée (peg-ifn $\alpha$ ; 180  $\mu$ g/semaine) dans le cadre d'une étude observationnelle. Sur les 10 patients atteints de formes sévères et en échec d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou radiothérapie), une survie sans progression de 645 jours a été obtenue pour 9 d'entre eux (148). Cette approche thérapeutique reste toutefois à confirmer dans le cadre d'un essai clinique.

**4.2 La Thalidomide** a été proposée en raison de ses propriétés antiangiogéniques avec des taux de réponse d'environ 40 % mais avec des effets secondaires importants (neuropathie) (149). Deux dérivés, le lenalidomide et le pomalidomide ont été évalués sur un faible nombre de patients (102, 150). **Le pomalidomide**, évalué dans le cadre d'un essai de phase I/II sur une série de 22 patients dont 15 PVVIH, semble prometteur (150) mais sa place dans le traitement de la MK reste à confirmer. Ce médicament a actuellement une AMM en France dans le traitement du myélome multiple en association avec la dexaméthasone, mais à ce jour une RTU n'est pas disponible. Une utilisation prudente de ce médicament avec une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement est recommandée chez les patients infectés par le VHB et chez les patients porteurs d'un Ac anti-HBc isolé (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de->

santé/Pomalidomide-Imnovid-R-nouvellement recommandation importante pour le dépistage du virus de l'hépatite-B avant l'initiation du traitement-Lettre-aux-professionnels-de-santé). Quant au **lenalinomide**, les résultats de l'essai ANRS145 LENA-KAP réalisés chez 12 patients en échec de chimiothérapie confirment l'insuffisance de cette molécule dans cette indication (151).

### 5. Les thérapies ciblées

Le bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, a été évalué à la dose de 15 mg/kg dans le cadre d'un essai de phase II portant sur 17 patients dont 13 avaient une MK étendue (152). Sur les 16 patients analysables, le taux de réponse (réponse complète + partielle) était de 31 % (IC95 % CI : 11 % à 58,7 %). Les résultats d'essais avec d'autres molécules de cette classe restent à ce jour décevants tant en terme d'efficacité que de tolérance (sorafenib, antiangiogénique inhibiteur de la tyrosine kinase) (153).

### 6. Les traitements locaux

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un onco-dermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intra-lésionnelle (0,1 ml/0,5 cm<sup>2</sup> d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine ou bléomycine après anesthésie locale, administrée toutes les 4 à 5 semaines) ou acide rétinoïque en gel topique ou radiothérapie.

## Le cancer du col utérin

### Histoire naturelle de l'infection à HPV et des lésions cervicales malpighiennes intraépithéliales de haut grade

L'infection par les papillomavirus humains (HPV), et en particulier par des HPV à haut risque (HPV HR) responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus, est fréquente chez les FVVIH (154). De façon significative, en comparaison avec la population générale, le taux de clairance est plus bas et la persistance au-delà de 30 ans est plus élevée (155). L'infection par les HPV HR est fréquente chez les adolescentes infectées par le VIH et le risque de progression des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade est plus élevé chez elles que dans la population générale (156, 157).

Les caractéristiques de cette infection expliquent la fréquence des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (regroupant les lésions précancéreuses anciennement dénommées CIN2 et CIN3), chez ces femmes (158), lésions dont l'incidence est fortement corrélée au déficit immunitaire (158, 159), ainsi qu'à la présence de certains génotypes d'HPV HR dans le col (154, 160, 161). Cependant, dans 7 cas sur 10, ces lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sont dues à des HPV HR autres et moins oncogènes que l'HPV 16, alors que celui-ci est majoritaire en population générale (161). Cette prédominance de HPV HR moins oncogènes que HPV16 dans les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade pourrait expliquer en partie le risque moins élevé qu'attendu de transformation de ces lésions en cancer du col. La ménopause pourrait être un facteur de survenue d'anomalies de la cytologie cervico-utérine (162).

(Note : le frottis désigne l'acte de prélèvement à partir duquel différents examens peuvent être pratiqués, notamment l'examen cytologique. Conformément à la nouvelle terminologie appliquée en France (Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Recommandations professionnelles INCA 2016), **le terme « frottis » sera remplacé par « cytologie cervico-utérine ».**

Les données récentes de la littérature montrent que chez les FVVIH,

- **En l'absence d'antécédent de cytologie cervico-utérine anormale,**
  - **Le risque de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade est semblable à celui de la population générale après 3 cytologies cervico-utérine normales à un an d'écart (163), ou en cas de cytologie cervico-utérine normale et d'absence d'infection par les HPV HR (160).** Ceci suggère la possibilité d'alléger le dépistage du cancer du col, qui recommandait une cytologie cervico-utérine annuelle chez ces femmes.
  - **L'infection par HPV 16,** alors que la cytologie cervico-utérine est normale, multiplie par quatre le risque de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade à cinq ans par rapport à une infection par un autre HPV HR chez des femmes à cytologie cervico-utérine normale (154).
- **En cas d'antécédent de lésion malpighienne intra-épithéliale du col,** l'incidence des cancers du col est 10 fois plus élevée que chez des femmes n'ayant jamais eu de cytologie cervico-utérine anormale, et ceci indépendamment du statut VIH (164).



### Dépistage du cancer du col

En France, dans la population générale, le dépistage du cancer du col est préconisé tous les trois ans de 25 à 65 ans et réalisé par cytologie cervico-utérine. Le test HPV n'est recommandé ni seul ni en association avec la cytologie pour le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus (165).

Chez les FVVIH, le dépistage du cancer du col sera effectué lors de la découverte de la séropositivité, indépendamment de l'âge de la patiente et de la date de la dernière cytologie cervico-utérine. Pour les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col sera initié dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle. L'augmentation de la durée de vie des FVVIH et la persistance de l'infection HPV justifient que ce dépistage soit poursuivi au-delà de 65 ans. La cytologie cervico-utérine est un bon outil de dépistage, et **il n'y a pas lieu d'y associer une colposcopie systématique sauf en cas d'immunodépression sévère (nombre de CD4 <200/mm<sup>3</sup>)**. La persistance de l'infection HPV très fréquente chez les FVVIH rend la recherche systématique d'une infection HPV comme outil de dépistage peu discriminante dans cette population.

Alors que les recommandations antérieures préconisaient la réalisation annuelle d'une cytologie, les données récentes de la littérature permettent d'envisager un allègement de la surveillance **en cas de cytologie normale trois années consécutives** et de proposer, **chez une patiente sous traitement antirétroviral avec une charge virale VIH contrôlée et un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>**, un suivi semblable à celui de la population générale avec une **cytologie tous les trois ans** (Cf. figure 2 : Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial).

Les femmes ayant reçu un vaccin HPV (Gardasil®, Cervarix®) devront faire des cytologies de dépistage au même rythme que les femmes non vaccinées car, comme en population générale, la vaccination HPV ne dispense pas du dépistage du cancer du col.

#### **Recommandations pour le dépistage du cancer du col**

Il est recommandé de proposer chez toute femme infectée par le VIH :

- un **dépistage par cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité**
- Le rythme de dépistage sera établi au cas par cas comme suit :
  - ✓ **Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale**
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ **Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.**
- Chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale, le dépistage du cancer du col doit débuter dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle
- Le dépistage du cancer du col doit être poursuivi au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH
- les **recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes**:
  - ✓ une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPV HR et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit d'emblée conduire à la réalisation d'une colposcopie (Cf. figure 2);
  - ✓ une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie.

### Conduite diagnostique en cas de cytologie cervico-utérine anormale

- **Lorsque la cytologie montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US)** (Cf. figure 2),
  - Patiente avec plusieurs cytologies antérieures consécutives normales, charge virale VIH contrôlée et taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : une recherche des HPV HR est recommandée. Si la recherche d'HPV est négative, la cytologie cervico utérine sera contrôlée à 12 mois. Si la recherche d'HPV est positive, une colposcopie est recommandée compte tenu du risque plus élevé de développement d'une lésion (166).
  - Dans les autres situations, une colposcopie d'emblée est recommandée.
- **En cas de cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), ou de haut grade (HSIL)**, une colposcopie doit être systématiquement réalisée (Cf. figure 2). La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit



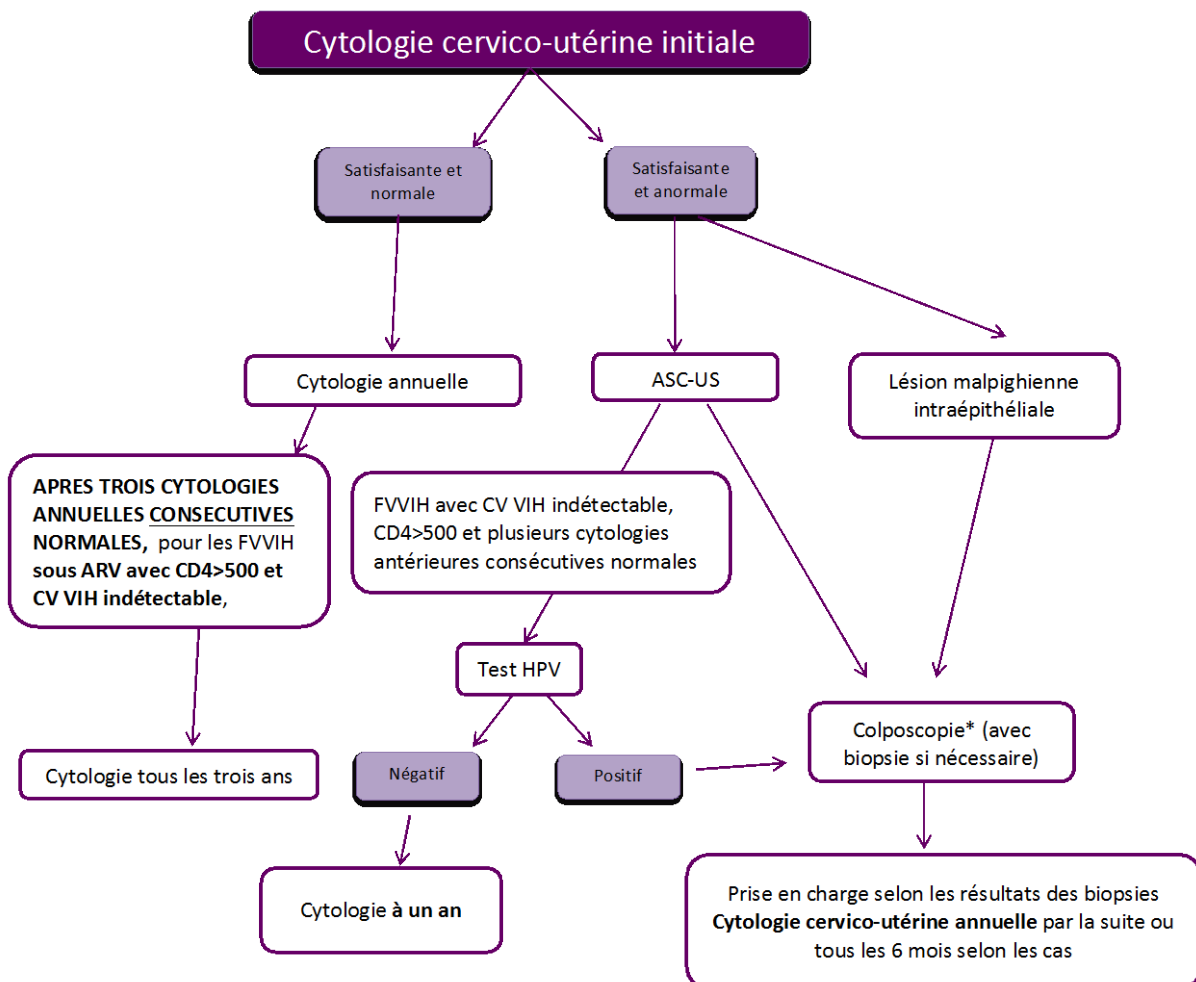
comprendre un examen minutieux de la vulve, du vagin et de la marge anale à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

- **Devant une lésion du col utérin confirmée histologiquement, le grade de la lésion définit l'attitude thérapeutique :**

- lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (anciennement CIN 1) : surveillance à type de cytologie et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la colposcopie qui impose une biopsie immédiate)
- lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (anciennement CIN 2 et 3) : prise en charge thérapeutique. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri), permettant la confirmation de la lésion sur la pièce de conisation seront préférées aux méthodes de destruction.

**L'existence d'une lésion du col étant un facteur de risque de lésion anale (Cf. infra), on proposera un examen du canal anal (77).**

**Figure 2 :** Conduite à tenir en fonction du résultat de la cytologie cervico-utérine à l'issue de l'examen initial



\*Colposcopie systématique chez les FVVIH avec un taux de CD4<200/mm<sup>3</sup>

### **Modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade**

Les modalités de surveillance post-thérapeutique doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (> 50 %). Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle à 6 mois (cytologie plus coloscopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 à 12 mois en fonction des résultats. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récurrence après conisation.

**Après hystérectomie, la surveillance comporte des cytologies vaginales** effectués au même rythme que les cytologies cervicales du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

### **Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin**

En cas de carcinome malpighien micro-invasif du col, dont l'invasion est < 3 mm et sans embol lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est suffisante. En présence d'embols lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire. Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes (167).

### **Vaccination anti-HPV et cancer du col**

La place de la vaccination HPV dans la prévention du cancer du col chez les FVVIH n'est pas clairement définie car il n'existe pas à ce jour de données d'efficacité clinique. Cependant de nombreuses études ont évalué l'immunogénicité des vaccins bi- et quadrivalents, CERVARIX® et GARDASIL® ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)). Chez les adolescentes vivant avec le VIH, cette vaccination peut être proposée dans les mêmes conditions que celles définies en population générale (adolescentes âgées de 11 à 14 ans avec une mesure de rattrapage pour celles âgées de 15 à 19 ans). L'absence de données d'immunogénicité avec seulement deux injections fera préférer le schéma vaccinal à trois doses. Aucune étude d'efficacité ou d'immunogénicité n'a été réalisée avec le vaccin 9-valent, prochainement distribué en France, GARDASIL 9®. Une étude de la distribution des génotypes d'HPV détectés chez des FVVIH en Europe montre que les génotypes inclus dans le GARDASIL® et dans le GARDASIL 9® sont détectés chez respectivement 27 % et 79 % de celles qui ont des anomalies au frottis, quel que soit leur grade. La protection offerte par le GARDASIL 9® serait donc d'environ 80 % contre seulement 30 % par le GARDASIL® (168). Le bénéfice attendu vis-à-vis de la vaccination par GARDASIL 9® paraît supérieur à celui du vaccin GARDASIL®, c'est pourquoi le HCSP recommande la vaccination par le GARDASIL 9® des personnes immunodéprimées (169).

#### Vaccination HPV

- **Chez les jeunes filles :**

- la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 2, 6 mois) en fonction de l'AMM des vaccins GARDASIL®, GARDASIL 9®.

- Dans la mesure où le vaccin CERVARIX® ne permet pas une prévention des lésions condylomateuses, le groupe d'experts recommande de préférer les autres vaccins.

- Le dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine doit être maintenue selon les modalités définies pour les FVVIH.

- **Chez les garçons infectés par le VIH,** le groupe d'experts recommande la vaccination à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® avec un schéma à trois doses en fonction de l'AMM du vaccin (0, 2, 6 mois). Le rattrapage pourra être étendu jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH.

- **Le groupe recommande que les conditions d'accès à la vaccination anti-HPV soient relayées plus fortement par les CEGGID.**

- **Le groupe rappelle que le dépistage des lésions anogénitales doit être maintenu chez les sujets qui ont bénéficié d'une vaccination HPV.**

## Le cancer de l'anus

Le cancer de l'anus est un carcinome épidermoïde dans la grande majorité des cas. Plus de 80 % des cancers du canal anal sont attribuables à des HPV à haut risque, (HPV HR), le génotype 16 étant retrouvé dans 87 % des cancers anaux HPV positifs. Tous les patients infectés par le VIH, y compris les femmes, ont un risque augmenté de cancer épidermoïde du canal anal, évalué à 29 fois celui de la population générale (170). Si le groupe le plus à risque est le groupe de patients homosexuels masculins (HSH) avec une incidence de 131/100 000 personnes-années, soit 30 à 100 fois celle de la population générale, chez les hommes hétérosexuels l'incidence est de 46/100 000 (171); chez les femmes, l'incidence du cancer anal est également élevée et varie entre 3,9 et 30 /100 000 personnes années avec un taux d'incidence standardisée de 3,2 à 41,2 par rapport à la population générale (172).

### Histoire naturelle de l'infection à HPV et des lésions anales malpighiennes intraépithéliales de haut grade

La prévalence de l'infection anale à HPV HR est élevée chez les PVVIH-HSH, de l'ordre de 73 % dont 35 % d'HPV16 (173). Chez les FVVIH, la cohorte ANRS VIHGY-CO17 a permis de mettre en évidence un portage d'HPV HR au niveau anal presque deux fois plus fréquent qu'au niveau du col (48 % versus 26 %), avec notamment la présence d'HPV16 au niveau anal dans 13 % des cas contre 5 % au niveau du col. Dans cette étude, un taux de CD4<350 et la présence d'une lésion cervicale représentaient les deux principaux facteurs de risque de portage d'HPV HR au niveau anal (174).

Comme au niveau du col, le portage d'HPV HR expose à la survenue de lésions anales intraépithéliales. Leur incidence de survenue, tout grade confondu, est augmentée en cas d'infection par le VIH (14 à 28 % chez les HSH non infectés par le VIH contre 41 à 97 % chez les PVVIH-HSH) mais reste plus basse, de l'ordre de 34 %, chez les PVVIH hétérosexuels (175). Chez les FVVIH, les taux d'incidence de lésions anales intraépithéliales tout grade confondu varient de 10 à 42 % selon les études (176).

En ce qui concerne les lésions anales intraépithéliales de haut grade, le taux d'incidence annuelle estimée varie de 8,5 à 15,4 % et chez les FVVIH, de 6 à 18 % (177). Dans la cohorte ANRS VIHGY CO17, leur prévalence était de 33 % dont 13 % de lésions de haut grade (77), avec un risque de lésion anale de haut grade 4,2 fois [1,1-16,4] plus élevé chez les FVVIH avec un antécédent de lésion du col.

Les taux de progression d'une lésion de bas grade (AIN1) vers une lésion de haut grade (AIN2/3) varient selon les études chez les PVVIH et seraient dépendants de l'âge, du nadir des CD4, du stade SIDA, de la durée de la thérapie antirétrovirale et de la présence d'un génotype à haut risque (HPV16 et/ou 18) (178). La consommation de tabac serait également un facteur aggravant (179). Deux études de cohorte récentes montrent des taux moyens de progression à 5 ans de lésions de haut grade vers un cancer anal de 1,7 % et 3,2 % (180, 181). A l'inverse, des cas de régression du grade voire de disparition de lésions anales intraépithéliales sont également rapportés (182, 183). Les deux cohortes françaises actuellement en cours, la cohorte ANRS APACHES (<http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Clinique/Repertoire-des-etudes-cliniques>) et la cohorte AIN3 du Groupe de Recherche de la Société Française de Coloproctologie ([cohorte.ain3@aphp.fr](mailto:cohorte.ain3@aphp.fr)) permettront de renforcer l'état des connaissances sur l'histoire naturelle de ces lésions qui restent à ce jour mal connue.

### Dépistage du cancer de l'anus

Le dépistage du cancer anal chez les PVVIH est recommandé par l'Inca (<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Depliant-Cancer-et-VIH-prevenir-le-cancer-de-l-anus>) avec en 2012, une campagne d'information sur la nécessité d'un dépistage du cancer anal chez les PVVIH (HSH, tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et les femmes avec antécédent de dysplasie ou de cancer du col de l'utérus) ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)) ainsi que par « the European AIDS Clinical Society » et par les « Centers for Disease Control » (184).

Différentes méthodes de dépistage du cancer anal ont été proposées seules ou sous diverses combinaisons : le toucher rectal et l'anuscopie standard, l'étude cytologique d'un frottis anal et l'anuscopie de haute résolution (AHR). Les modalités du dépistage ne font pas l'objet à ce jour d'un consensus international.

- La **pratique annuelle d'un toucher anal et rectal** est reconnue par les CDC comme utile pour détecter des **cancers précoces** de l'anus, même si sa sensibilité et sa spécificité n'ont jamais été évaluées (184, 185)

- L'examen clinique avec **toucher rectal et anoscopie simple** permet de détecter des **lésions anales intra épithéliales** comme rapporté récemment par Abramowitz L et al dans une cohorte

française de 1206 PVVIH suivis sur une période de 7 ans, avec respectivement des lésions de bas grade dépistées chez 10 % des sujets et de haut grade chez 6 % (7 cas de cancers anaux). Cette étude a par ailleurs permis de démontrer que l'utilisation d'acide acétique n'améliorait pas les performances de l'examen clinique dans ces conditions (186).

- La stratégie de dépistage associant une étude cytologique d'un **frottis anal annuel (sous anoscopie simple) et suivie d'AHR en cas d'anomalie** permet également de détecter des lésions anales intra-épithéliales, mais sa place reste débattue (187). Le manque de sensibilité (69 à 93 % chez les PVVIH- HSH) et de spécificité (32 à 64 %) de la cytologie anale imposent en effet un recours fréquent à l'AHR, technique d'accès limité à ce jour. Cependant la faisabilité et la bonne acceptabilité de cette stratégie ont été récemment soulignées dans une étude réalisée sur 284 patients avec seulement 22,4 % d'AHR réalisée pour cytologie anormale (188). Des standards internationaux pour la pratique de l'anoscopie de haute résolution viennent d'être publiés par la société internationale de dysplasie anale qui organise également une formation accessible au niveau européen permettant la diffusion de la technique (189). L'étude ANRS VIHGY/ICUBE a permis également de montrer que le frottis anal avait de bonnes performances en termes de sensibilité et spécificité pour la détection des lésions anales précancéreuses chez les FVVIH, validant ainsi la possibilité de recourir au frottis anal dans cette population (174). Dans deux des centres investigateurs de cette étude, le frottis anal était réalisé par le gynécologue lors de la consultation de dépistage du cancer du col.

Les données de coût-efficacité des différentes stratégies de dépistages sont encore parcellaires. Dans les centres où une stratégie de dépistage combinant cytologie et AHR a été adoptée, l'incidence des AIN de haut grade a augmenté sans pour l'instant modifier le nombre de cancer épidermoïde du canal anal (190). L'attitude thérapeutique vis à vis des lésions anales précancéreuses reste par ailleurs à ce jour non codifiée (traitement curatif ou simple surveillance) et leur régression spontanée potentielle doit être prise en compte. Les résultats de l'étude ANRS-APACHE et de la cohorte AIN3 devraient permettre de préciser la place respective de ces deux examens dans la stratégie de dépistage du cancer anal et à terme, l'établissement d'un algorithme de dépistage.

***Le diagnostic précoce d'un cancer anal reste le meilleur garant d'une guérison.***

***Quelle que soit la méthode choisie, (toucher rectal + anoscopie simple ou toucher rectal + cytologie anale sous anoscopie suivie d'une anoscopie haute résolution en cas d'anomalie), le dépistage du cancer anal doit être accessible sur l'ensemble du territoire.***

***La présence d'une symptomatologie en faveur d'une pathologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus) doit être systématiquement recherchée et doit conduire à un examen proctologique.***

#### **Recommandations pour le dépistage du cancer de l'anus**

Compte tenu de la prévalence des lésions de haut grade aussi bien chez les hommes que les femmes, **le groupe d'experts recommande** :

– **De dépister le cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des antécédents de condylomes et chez les femmes ayant présenté une lésion du col (AII).** Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique associant un examen de la marge anale, un toucher rectal et une anoscopie à l'œil nu qui permettra de faire le diagnostic de cancer de l'anus ou de lésion(s) précancéreuse(s) macroscopique(s). L'extension de cette recommandation à l'ensemble des PVVIH justifierait au préalable une adaptation des moyens selon les files actives suivies.

– **D'organiser la périodicité du dépistage en fonction du bilan initial :**

- **En cas d'anomalie sur le bilan initial**, en l'état actuel des connaissances, la périodicité du suivi doit être effectuée sur un rythme au minimum annuel.

- **En l'absence d'anomalie**, il appartiendra au gastro-entérologue/proctologue de définir la périodicité du dépistage de chaque patient qui ne devrait néanmoins pas excéder deux ans. Le médecin référent VIH et/ou le médecin généraliste devront veiller à la réalisation de ce dépistage et à sa régularité.

– **De rechercher systématiquement une symptomatologie anale (saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus)** et d'adresser au gastro-entérologue/proctologue tout patient symptomatique.

– **De poursuivre le développement et l'évaluation des techniques de dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR**, les données actuelles restant encore insuffisantes pour recommander un algorithme décisionnel. L'accès à l'AHR

nécessite un équipement en colposcope et un apprentissage rigoureux. Une standardisation de cette technique et des recommandations internationales pour la pratique ont été publiées récemment avec des possibilités désormais de formation en France. L'implication des COREVIH dans l'organisation de ces programmes est également recommandée.

– **De renforcer la collaboration entre médecin référent pour le suivi de l'infection par le VIH, le médecin généraliste et le gastro-entérologue/proctologue.** Dans la mesure du possible, chaque centre de prise en charge devra définir un proctologue référent ; pour les **FVVIH, la réalisation de ce dépistage lors de la consultation gynécologique représente une opportunité** qu'il conviendra d'organiser en fonction des possibilités locales.

– **D'optimiser la compliance à ce programme de dépistage**, prérequis indispensable : un accompagnement spécifique des PVVIH est également recommandé (ex. : mise à disposition de support d'information).

– Compte tenu d'une prévalence très élevée de l'infection HPV du canal anal, la recherche des HPV HR ne doit pas être réalisée en dehors du champ de la recherche.

### Prise en charge thérapeutique du cancer de l'anus

Le bilan d'extension (clinique, IRM anopérinéale et/ou échographie endo-anale), dosage des marqueurs SCC (Squamous Cell Carcinoma), scanner thoraco-abdomino pelvien permet de classer la tumeur selon la classification TNM.

L'objectif du traitement du cancer anal est la guérison du patient tout en préservant la fonction anale. Si dans les formes très localisées de la marge anale (T1 N0 M0), une chirurgie d'exérèse de la tumeur peut être proposée, dans la majorité des cas, le traitement repose sur la radiothérapie seule ou l'association radiochimiothérapie définie en fonction du stade de la tumeur (50 à 60 Gray avec l'association 5 FU-Mitomycine et une durée de traitement de 6 à 8 semaines). En cas d'échec, une amputation abdominopérinéale est nécessaire. Le pronostic du cancer de l'anus est globalement bon avec des survies à 5 ans de 70 à 80 % et l'infection VIH ne semble plus être un facteur pronostic péjoratif (191) avec une survie globale non significativement différente de la population générale (191-193). L'absence de surtoxicité sous chimiothérapie /radiothérapie dans une étude récemment publiée confirme que les PVVIH atteints d'un cancer anal relèvent des mêmes recommandations qu'en population générale (194).

### Le cancer du poumon

Dans la population générale, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est au second rang en terme d'incidence et au premier rang en terme de mortalité par cancer chez l'homme et la femme. Chez les PVVIH, le CBP est le plus fréquent des cancers non classant SIDA (2) et celui dont le pronostic est le plus mauvais (4). Le risque de CBP est environ 2 fois plus élevé par rapport à la population générale (7, 33). Les facteurs de risque incriminés chez les PVVIH sont dominés comme dans la population générale par l'exposition au tabac. Dans une étude française, il a été montré que les PVVIH fumaient davantage que la population générale, avec un tabagisme actif retrouvé dans 37.5 % des cas et une exposition antérieure présente dans 22 % des cas (195). Il existe de plus une consommation régulière de cannabis chez les PVVIH, dont l'imputabilité dans la genèse du CBP est actuellement suspectée dans la population générale (196, 197). Dans l'étude ANRS EP48-HIV-CHEST, cohorte de PVVIH âgé de 40 ans et plus à risque de CBP en raison d'un tabagisme chronique, 35 % des PVVIH fumeurs consommaient régulièrement du cannabis (78).

Les PVVIH ont en moyenne 54 ans au diagnostic du CBP (35) contre 65 ans en population générale, mais après standardisation des données à la structure en âge et en sexe de la population VIH, la différence d'âge au diagnostic de CBP n'est que de 4 ans inférieure à celle de la population générale (17). Dans 90 % des cas, il s'agit de cancers non à petites cellules (CBNPC) et le sous-type histologique le plus fréquent est, comme dans la population générale, l'adénocarcinome puis le carcinome épidermoïde (198). La prévalence des addictions oncogéniques dans les CBNPC non épidermoïde des PVVIH semble identique à celle observée en population générale (199, 200).

Le diagnostic de CBP chez les PVVIH est souvent fait à un stade avancé comme le montre une étude récente avec 83.5 % des cas diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique, sans différence significative avec la population générale immunocompétente (201). Les données concernant le pronostic du CBP chez les PVVIH par rapport à celui de la population générale restent contradictoires (202-204).



### Dépistage du cancer broncho-pulmonaire (CBP)

L'étude NLST (National Lung Screening Trial) réalisée sur plus de 53 000 sujets à risque de la population générale a montré pour la première fois l'intérêt d'un dépistage par tomodensitométrie (TDM) thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, avec une réduction de la mortalité spécifique par CBP de 20 % (IC 95 %, 6,8-26,7) et une réduction de la mortalité globale de 6.7 % (IC 95 % 1.2-13.6 %) (205). Dans cette étude, la combinaison d'un sevrage tabagique effectif et d'un dépistage par TDM réduisaient encore la mortalité par CBP (38 % pour les sujets sevrés depuis 15 ans) (206). L'application d'un dépistage à large échelle en population générale ne peut être proposée qu'à une population : 1) sélectionnée sur les mêmes critères que l'étude NSLT à savoir des sujets âgés de 55 à 74 ans, fumeurs ou fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans avec une consommation tabagique à plus de 30 paquets-années et 2) suivie selon une même méthodologie de dépistage (3 TDM faible dose à 1 an d'intervalle dans des centres de radiologie spécialisés). Par ailleurs, comme tout programme de dépistage, le dépistage du CBP peut conduire à un sur-diagnostic de maladies indolentes (CBP dépistés qui n'auraient jamais occasionné de symptômes ou la mort des sujets) et au risque, certes faible mais réel, de CBP induits par les radiations (207, 208). Si les techniques invasives réalisées dans l'étude NSLT pour caractériser la malignité ou la bénignité d'un nodule n'ont pas provoqué de morbidité importante (16 sujets sont décédés dans les 60 jours suivant le dépistage par TDM thoracique faible dose), il faut souligner que le pourcentage de sujets avec un nodule de signification indéterminée était élevé (27.3 % après le 1<sup>er</sup> TDM) et qu'en définitive, 96.4 % des nodules après les 3 TDM étaient bénins (205, 209). Un algorithme de suivi des nodules de diamètre intermédiaire, reposant sur le temps de doublement du volume des nodules sur deux TDM, permet de réduire fortement le nombre de faux positif (209).

La faisabilité et l'efficacité probable d'un dépistage du CBP chez les PVVIH ont été montrées dans une étude multicentrique française (78) ; 442 sujets asymptomatiques, dont l'âge médian était de 50 ans, avec une médiane du taux de lymphocytes T CD4+ de 574 cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale indétectable chez plus de 90 %, ont eu un TDM thoracique faiblement dosé. Un algorithme de suivi des nodules positifs était proposé, et l'ensemble des sujets a été suivi pendant une médiane de deux ans. Seulement 32 sujets (7 %) ont été perdus de vue ; 94 sujets (21 %) avaient un nodule significatif, nécessitant un suivi ou une procédure diagnostique. Ce taux est similaire à ceux observés dans des études de dépistage en population générale avec un algorithme d'exploration des nodules similaires, comme dans l'étude NLST (205). Neuf cancers ont été dépistés, dont 6 à des stades précoces. Huit sujets avec un CBP avaient moins de 55 ans, et seulement 18 procédures diagnostiques invasives ont dû être réalisées chez 15 sujets.

Le dépistage du CBP par TDM faible dose est une réalité dans de nombreux pays à forte ressource économique (210, 211), même si le bénéfice pour le participant est jugé au mieux comme modéré par la plupart des sociétés savantes. En France, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ont proposé une réflexion pour limiter le risque d'un dépistage sauvage et faire bénéficier aux sujets fumeurs d'un dépistage individuel « opportuniste » (212) en attendant qu'il soit organisé. Dans une recommandation de bonne pratique labélisée par l'INCa et la HAS, et sur l'initiative du ministère du travail, il a été recommandé de mettre en place une expérimentation sur le dépistage du CBP chez les sujets exposés ou ayant été exposés professionnellement à des agents cancérigènes pulmonaires à haut risque de CBP et à un tabagisme chronique (<http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php>). Cependant, dans un rapport publié en mai 2016, la HAS considère que les conditions ne sont pas réunies pour un dépistage du CBP chez les fumeurs en population générale, et insiste sur la nécessité de poursuivre la recherche sur ce cancer et d'intensifier la lutte contre le tabagisme, tout en laissant une place pour la poursuite de la recherche clinique dans le dépistage.

Dans l'état actuel des connaissances et en prenant en compte l'avis de la HAS qui concerne la population générale, **le dépistage par TDM faible dose du CBP chez les PVVIH ne peut à ce jour faire l'objet d'une recommandation de bonne pratique. Une expérimentation du dépistage du CBP chez les PVVIH à risque, à l'instar de l'expérimentation de dépistage du CBP chez les sujets ayant été exposés professionnellement à des agents cancérigènes mis en place en population générale permettrait, selon les résultats, d'amender cette position** (213). Cette expérimentation devrait définir le profil des patients à dépister, et les modalités du dépistage, en intégrant un programme de sevrage tabagique et du cannabis. Le groupe d'experts rappelle que le sevrage tabagique est une priorité chez les PVVIH, car c'est le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité globale et la mortalité par CBP.



- Le groupe d'experts **recommande de rechercher par TDM un CBP** chez les PVVIH **devant toute symptomatologie thoracique suspecte** (toux persistante, hémoptysie, douleur...) ou **altération de l'état général** (notamment un amaigrissement)
- Le dépistage par TDM faible dose du CBP chez les PVVIH fumeurs asymptomatiques ne peut à ce jour faire l'objet d'une recommandation de bonne pratique, compte tenu du positionnement de l'HAS en population générale. Le groupe d'experts est favorable à la mise en place d'une expérimentation à l'instar de l'expérimentation de dépistage du CBP chez les sujets ayant été exposés professionnellement à des agents cancérogènes en population générale.
- **La lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH doit être renforcée** et un rapprochement vers les centres d'addictologie ou antitabac est fortement encouragé.

### Prise en charge thérapeutique du CBP

La chirurgie est le traitement de référence dans les CBNPC localisés en l'absence de contre-indication opératoire.

Dans les stades métastatiques, la stratégie de première ligne est conditionnée d'une part par l'histologie (épidermoïde vs non épidermoïde) et d'autre part par l'existence ou non d'une addiction oncogénique pour les non-épidermoïdes. Dans les cancers épidermoïde, une bithérapie à base de platine sera proposée, le plus souvent cisplatine/gemcitabine ou carboplatine/paclitaxel. Pour les non-épidermoïde, en cas d'addiction oncogénique (mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK), présente dans moins de 5 % des cas chez les fumeurs), une thérapie orale est indiquée (inhibiteur de la tyrosine kinase ou inhibiteur de ALK). Ces traitements sont susceptibles d'entraîner des interactions avec certains ARV métabolisés par le CYP450.

En l'absence d'addiction oncogénique, une bithérapie à base de platine associée ou non à un anti-angiogénique est indiquée, comme en population générale. Dans l'essai français IFCT1001-CHIVA, seule étude dédiée aux PVVIH, l'association carboplatine et pemetrexed suivi d'une maintenance par pemetrexed était un bon compromis en terme d'efficacité et de tolérance (214).

Depuis 2015, l'immunothérapie constitue une nouvelle arme thérapeutique dans les CBNPC en population générale. Trois essais de phase III en seconde ligne (deux avec le nivolumab (215, 216) et un avec le pembrolizumab (217) ont montré un bénéfice en terme de survie globale avec une moindre toxicité comparé à une chimiothérapie par docétaxel. Le pembrolizumab a montré une amélioration de la survie globale associée à moins d'effets secondaires comparé à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints de CBNPC exprimant au moins 50 % de PDL-1 dans les cellules tumorales (218). Les recommandations liées à l'usage de ces nouveaux médicaments chez les PVVIH sont précisées dans le paragraphe « *Spécificités liées à l'usage de l'immunothérapie chez les PVVIH* » de ce chapitre. Il est rappelé que la prescription d'une immunothérapie chez un PVVIH doit être validée en RCP dédiée et qu'une inclusion dans l'observatoire national (ANRS-ONCOVIHAC) est fortement recommandée. Un essai de phase II (IFCT-CHIVA2) évaluant la tolérance et l'efficacité du nivolumab chez les PVVIH-CBNPC en deuxième ligne de traitement ou plus est en cours de finalisation en partenariat avec le réseau CANCEVIH et devrait démarrer au cours de l'année 2017.

### Dépistage des cancers cutané-muqueux.

Le risque de cancers cutanés non-mélanomes chez les PVVIH est augmenté avec un OR de 2.6 (IC 95 % = 2.1 à 3.2) pour les carcinomes spinocellulaires et de 2.1 (IC 95 % = 1.8 à 2.3) pour les carcinomes basocellulaires. Dans cette étude, le risque de carcinome spinocellulaire était également corrélé au dernier taux de lymphocytes T CD4+, association non retrouvée pour le carcinome basocellulaire (31). **Ces données soulignent l'intérêt d'un examen dermatologique annuel de la peau et des muqueuses, comme cela est recommandé par la HAS chez les transplantés rénaux (87) et d'un rappel vis-à-vis des méfaits d'une exposition solaire non protégée.** Les sujets avec facteur(s) de risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi semestriel (219).

### Dépistage des autres cancers

En l'état actuel des connaissances, aucune recommandation ne peut être émise pour les autres types de cancer. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence des cancers « Tête et Cou » et de la cavité buccale liés à l'HPV rapportée en population générale souligne la nécessité d'un examen clinique attentif régulier chez les PVVIH (220). L'institut national du cancer a édité des

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

recommandations pour une détection précoce des cancers de la cavité buccale et mis en ligne des documents supports d'information destinés à la population générale qui doivent être diffusés aux PVVIH (221).

Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale :

- Ainsi, **le dépistage du cancer du sein** doit être réalisé par un examen clinique annuel des seins dès l'âge de 25 ans, une mammographie tous les deux ans entre 50 et 74 ans puis au cas par cas au-delà de 74 ans. Les FVVIH avec un niveau de risque élevé voire très élevé (mutation des gènes BCRA1 ou 2, ATCD personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire ou lobulaire in situ ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, ou ayant subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (maladie de Hodgkin) ou avec certains ATCD familiaux de cancer du sein) doivent bénéficier des modalités spécifiques du dépistage du cancer du sein telles que définies en population générale par l'HAS en octobre 2016 (222).

- **Le dépistage du cancer du colon** chez une personne asymptomatique doit être réalisé tous les deux ans à partir de 50 ans par le test immunologique que le patient doit récupérer auprès de son médecin généraliste référent.

**Le groupe rappelle que le dépistage organisé du cancer du colon et du cancer du sein n'est en place que dans certains départements et qu'il appartient au clinicien référent VIH et/ou au médecin généraliste de s'assurer que ce dépistage est bien réalisé.**

- **Le dépistage du cancer de la prostate** concerne les hommes de 50 ans et plus et repose sur le toucher rectal. **La place du dosage du PSA sérique** dans le dépistage du cancer de la prostate **chez le PVVIH asymptomatique** n'a pas à ce jour été évalué. Il est rappelé qu'à l'heure actuelle, en population générale, les hommes asymptomatiques qui envisagent de réaliser un dépistage du cancer de la prostate doivent être clairement informés des avantages et des inconvénients de ce dépistage (223). Une brochure destinée au patient (224) peut aider les cliniciens dans la proposition de ce dépistage et de ses modalités. Ce document est disponible sur le site de l'INCA.

- Enfin, **toute PVVIH exposée à un agent cancérigène vésical pendant une période d'un an ou plus** doit bénéficier d'un dépistage du cancer vésical **à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition** selon les recommandations établies en population générale (cytologie urinaire tous les 6 mois).

**Calendrier de prise en charge carcinologique chez une PVVIH\***

**Au diagnostic du cancer**

- Bilan de l'infection VIH.
- Les informations suivantes doivent être renseignées :
  - nombre de CD4/charge virale VIH ;
  - sérologie toxoplasmose et CMV ;
  - sérologie VHC : si +, ARN VHC ;
  - sérologie VHB : si Ag HBs+ ou Ac HBc isolé, ADN VHB ;
  - en cas de co-infection VHB ou VHC : évaluation du score de fibrose ;
  - en cas de cirrhose : évaluation du score de Child ;
  - HLA-B\*5701
  - bilan rénal : ClCr ; rapport protéinurie/créatininurie ;
  - bilan CV : ECG, échocardiographie ou FEV.
- Instauration ou adaptation du traitement antirétroviral en anticipant les interactions avec la chimiothérapie et les traitements de confort.
- Initiation d'une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose.
- Patient avec sérologie CMV positive : PCR CMV  
si PCR CMV >1 000 copies/mL :
  - fond d'œil systématique ;
  - en l'absence de rétinite à CMV : initiation d'une prophylaxie.
- Initiation d'une prophylaxie anti-HSV/VZV chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopénisante.
- Définition du PPS carcinologique en RCP.

**Suivi spécifique durant le traitement carcinologique**

- Monitoring pharmacologique selon la RCP.
- Une fois par mois :
  - charge virale VIH ;
  - si Ag HBs+ ou un Ac HBc isolé avec traitement par rituximab et tenofovir contre-indiqué : ADN VHB ;
  - en cas de sérologie CMV + : PCR CMV ;
  - suivi de l'observance :
    - . au traitement ARV,
    - . aux prophylaxies.
- Tous les 3 mois :  
typage lymphocytaire CD4/CD8.

**Suivi spécifique post-traitement carcinologique**

- Réévaluation du TRT ARV.
- Arrêt des prophylaxies si CD4 > 200/mm<sup>3</sup> ou 15 % depuis au moins 6 mois.
- Patient avec Ag HBS<sup>+</sup> : poursuite d'un traitement actif sur le VHB et du suivi habituel de cette co-infection.
- Patient avec Ac HBc isolé traité par rituximab et tenofovir contre-indiqué : suivi mensuel des transaminases +/- de l'ADN VHB pendant 12 mois.

\*Les patients traités par thérapies ciblées doivent bénéficier en sus d'une surveillance pré per et post thérapeutique spécifique

Calendrier de dépistage carcinologique chez une PVVIH

	Profil patient	Périodicité
Échographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine	Cirrhose, quelle que soit la cause	Tous les 3 à 6 mois
	Coinfection VHB <b>et</b> ADN VHB >2000 UI/mL Coinfection VHB <b>et</b> sujet âgé de plus de 50 ans Coinfection VHB <b>et</b> sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne quel que soit l'âge ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois
Examen proctologique (+/- cytologie anale et anoscopie haute résolution)*	HSH rapports anaux ATCD de condylomes ATCD de conisation ATCD de lésions du col	Bilan initial systématique ; périodicité du suivi individualisée
Cytologie cervico-utérine : <u>Examen annuel durant les trois premières années de suivi</u>	Si CD4 > 500/mm <sup>3</sup> <b>et</b> charge virale VIH indétectable <b>et</b> absence d'anomalie sur les 3 cytologies consécutives	Tous les 3 ans
	Si ATCD de cytologie anormale (quel que soit le grade) Si ATCD de conisation	Une fois par an
Colposcopie	Si cytologie anormale gradée LSIL ou HSIL Si HPV + au niveau du col	À la demande
	Si ATCD de conisation <b>ou</b> si CD4 <200/mm <sup>3</sup>	Une fois par an
Recherche d'une infection à HPV au niveau du col	Si ASC-US à la cytologie cervicale <b>et</b> CD4 >500 <b>et</b> CV VIH indétectable <b>et</b> plusieurs cytologies antérieures consécutives normales	À la demande
Examen de la peau et de la muqueuse buccale	Tous les patients	Une fois par an
Recherche de mélanome	Sujets à risque ( <a href="http://www.e-cancer.fr">www.e-cancer.fr</a> )	Tous les 6 mois
Palpation des seins et mammographie	Femmes âgées de 50 à 74 ans (dès 40 ans en cas d'ATCD familial)	Tous les deux ans
Recherche de sang dans les selles (Test Immunologique)	Hommes et femmes âgés de 50 ans à 74 ans	Tous les 2 ans
Toucher rectal	Hommes âgés de 50 à 75 ans	Une fois par an
Cytologie urinaire**	Hommes et femmes Exposition professionnelle pendant un an et plus à des carcinogènes chimiques (anyline, cyclophamide)	Tous les 6 mois à partir de la 20ème année qui suit la période d'exposition

\* Pour le dépistage des lésions de haut grade précancéreuses

\*\* Vigilance en cas d'ATCD de radiothérapie pelvienne

## Points forts

- Les données épidémiologiques confirment l'augmentation du risque de cancer non classant Sida chez les PVVIH, dont la maladie de Hodgkin, les cancers du poumon, du canal anal, du foie, et les cancers cutanés. Le rôle clairement identifié des virus oncogènes (HPV, VHB et VHC), du tabac (et sans doute du cannabis) et de l'inflammation chronique sous-tendue par l'activation immunitaire persistante, permet d'établir le canevas des actions à mettre en place dans le champ de la prévention.
- Compte tenu des spécificités inhérentes au statut de séropositivité au VIH (immunodépression, comorbidités, interactions médicamenteuses, prophylaxie des infections opportunistes...), le traitement d'une affection maligne chez une PVVIH ne peut être finalisé qu'après concertation entre l'équipe impliquée dans la prise en charge de l'infection par le VIH (médecin, virologue, pharmacologue) et l'oncologue lors d'une RCP.
- La RCP nationale ONCOVIH mise en place dans le cadre du réseau CANCERVIH, soutenue par l'INCa et la DGOS facilite l'articulation entre les réseaux régionaux de cancérologie et les COREVIH et permet d'optimiser la prise en charge des cancers. Le développement des RCP de recours régional en lien avec la RCP nationale doit être encouragé.
- Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les anticancéreux (chimiothérapie, corticothérapie, hormonothérapie), les traitements d'appoints (corticoïdes, levothyroxine) et de confort (antalgique, antiémétique...) et les antirétroviraux et sont d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique.
- Certaines molécules antirétrovirales de la classe des INNTI et des IP peuvent réduire l'efficacité du traitement anticancéreux ou exposer à une augmentation de sa toxicité par potentialisation des effets secondaires
- Le recours à l'immunothérapie chez les PVVIH n'est pas contre indiqué. Elle expose cependant à un risque majoré de survenue de complications notamment infectieuses et dysimmunitaires nécessitant leur dépistage pré, per et post thérapeutique systématique.
- Les patients avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> à l'initiation du traitement antirétroviral sont à plus haut risque de maladie de Kaposi pendant les 6 premiers mois qui suivent l'introduction du traitement. De plus, des cas de maladie de Kaposi de forme cutanée exclusive et/ou viscérale sont régulièrement rapportés chez des patients sous ARV avec une charge virale durablement contrôlée et un taux de CD4 élevé.
- La forte prévalence et la gravité du cancer bronchopulmonaire renforcent la nécessité de promouvoir globalement le sevrage du tabac et du cannabis et de savoir établir le diagnostic le plus tôt possible.
- Les données disponibles en 2017 ne permettent pas de recommander un dépistage du cancer bronchopulmonaire chez les PVVIH, même fumeurs, par réalisation périodique de scanner thoracique à faible dose.
- La prévalence des infections à papillomavirus oncogènes est particulièrement élevée et ces infections sont souvent multiples au niveau génital, anal mais aussi ORL.
- Les modalités du dépistage du cancer anal ne font actuellement l'objet d'aucun consensus au niveau international. Si les données de prévalence des lésions de haut grade et de portage d'HPV oncogènes au niveau du canal anal restent plus élevées chez les HSH, les données chez les femmes montrent la présence d'un portage anal d'HPV oncogène plus fréquent qu'au niveau du col utérin.
- Le dépistage des lésions anogénitales doit être maintenu chez les sujets qui ont bénéficié d'une vaccination anti- HPV
- La forte prévalence des cancers cutanés chez les PVVIH nécessite une surveillance dermatologique attentive.
- La guérison d'une hépatite C ne dispense pas d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose. Ce dépistage concerne également le patient co-infecté VHB quel que soit le score de fibrose.

## ***Le groupe d'experts recommande :***

- de réaliser un dépistage de l'infection par le VIH lors du bilan initial de tout cancer (AII) ;
- d'appliquer aux PVVIH atteints d'un cancer, les objectifs et les modalités de prise en charge du cancer qui sont proposées aux personnes non infectées par le VIH (AIII) ;
- de définir le programme personnalisé de soins carcinologique en réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant médecin référent VIH, virologue, pharmacologue, et oncologues et d'intégrer les spécificités liées à l'infection par le VIH et ses comorbidités (AIII) ;
- d'initier sans délai un traitement antirétroviral lorsque le cancer est révélateur de l'infection par le VIH et de le maintenir durant le traitement carcinologique, y compris en cas de radiothérapie (AI). Pour les situations d'urgence néoplasique, la priorité sera donnée au traitement carcinologique : si le traitement antirétroviral doit être suspendu, l'arrêt du traitement devra être réalisé si possible 48 heures avant la cure et s'il doit être repris à l'identique, il ne pourra l'être que 48 heures après la cure, indépendamment de la combinaison thérapeutique, compte tenu de la demi-vie intracellulaire des molécules actuelles (BIII) ;
- de réaliser une analyse détaillée (documentation pharmacologique) des thérapeutiques administrées avant l'administration du traitement carcinologique. Le choix du traitement antiémétique et le cas échéant celui de la douleur devront être anticipés en RCP (AIII) ;
- de réaliser un monitoring pharmacologique lorsque l'optimisation du traitement antirétroviral est incomplète, ou en cas de risque d'interactions (AIII) ;
- d'initier systématiquement une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose, indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique. Elle sera poursuivie après la fin du traitement carcinologique jusqu'à récupération d'un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup> (15 %) depuis au moins 6 mois (BIII). Cette prophylaxie doit être faite préférentiellement par du triméthoprime-sulfaméthoxazole ;
- de contrôler durant le traitement carcinologique la PCR CMV une fois/mois chez les patients avec une sérologie CMV positive ;
- d'utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique chez les PVVIH dans leurs indications usuelles ;
- de rapprocher la périodicité du suivi de l'infection par le VIH durant le traitement carcinologique avec en particulier un contrôle mensuel de la charge virale plasmatique ;
- de maintenir un traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+ ou Ac HBc isolé). Les patients co-infectés VIH/VHB avec un Ac HBc isolé traités par rituximab et ne pouvant pas maintenir un traitement antirétroviral actif vis-à-vis du VHB doivent avoir une surveillance mensuelle des transaminases voire de l'ADN VHB (AIII) ;
- de réaliser un suivi adapté pour les PVVIH traités par immunomodulateurs et de favoriser leur inclusion dans l'observatoire national ONCOVIHAC ;
- d'appliquer chez les PVVIH les recommandations pour le dépistage /diagnostic précoce des cancers établies en population générale (sein, colon, prostate, mélanome, cavité buccale) ou pour les personnes antérieurement traitées par radiothérapie, chimiothérapie ou transplantés (AIII).

### ***Dépistage du cancer broncho-pulmonaire***

- de rechercher par TDM un CBP chez les PVVIH devant toute symptomatologie thoracique suspecte (toux persistante, hémoptysie, douleur...) ou altération de l'état général (notamment un amaigrissement inexpliqué) ;
- de renforcer la lutte contre le tabagisme et la consommation de cannabis chez les PVVIH et d'encourager un rapprochement vers les centres d'addictologie ou antitabac.

### ***Dépistage du cancer anal***

- De rechercher systématiquement une symptomatologie anale (*saignement, douleur, perception d'une formation au niveau de l'anus*) et d'adresser au gastro-entérologue/proctologue tout patient symptomatique ;
- de renforcer le dépistage du cancer anal chez les HSH, chez toute personne ayant des



antécédents de condylomes et les femmes ayant présenté une lésion du col(AII). Ce dépistage doit être effectué par un examen proctologique et la périodicité du suivi sera définie par le proctologue. Pour les FVVIH, la réalisation de ce dépistage lors de la consultation gynécologique (cytologie anale) représente une opportunité qu'il convient d'organiser en fonction des possibilités locales ;

- De poursuivre le développement et l'évaluation des techniques de dépistage des lésions intra-épithéliales précancéreuses de haut grade par cytologie anale et AHR. Les données sont à l'heure actuelle insuffisante pour recommander un algorithme décisionnel ;
- de ne pas rechercher d'infection anale à HPV en dehors du champ de la recherche.

#### *Dépistage du cancer du col :*

- de réaliser une cytologie cervico-utérine lors de la découverte de la séropositivité puis d'établir un calendrier de dépistage au cas par cas comme suit :
  - ✓ Patiente sans ATCD de lésion malpighienne intra-épithéliale cervicale de bas grade ou de haut grade, avec cytologie initiale normale :
    - La cytologie est contrôlée de façon annuelle pendant 3 ans.
    - Au bout de trois cytologies consécutives normales, sous réserve d'une charge VIH contrôlée et d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, la cytologie est réalisée tous les 3 ans, au même rythme que la population générale.
  - ✓ Dans les autres situations la cytologie doit être contrôlée tous les ans.
- d'associer une coloscopie systématique si le taux de CD4 est <200/mm<sup>3</sup> ;
- de débiter le dépistage du cancer du col chez les FVVIH contaminées par le VIH par voie périnatale dans l'année qui suit le début de l'activité sexuelle ;
- de poursuivre le dépistage du cancer du col au-delà de 65 ans chez toutes les FVVIH.

#### *Vaccination HPV*

- Chez les jeunes filles :
  - la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses (0, 2, 6 mois) en fonction de l'AMM des vaccins GARDASIL ®, GARDASIL 9 ® ;
  - Le dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine doit être maintenu selon les modalités définies pour les FVVIH.
- Chez les garçons infectés par le VIH, le groupe recommande la vaccination à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin GARDASIL® ou GARDASIL 9® avec un schéma à trois doses en fonction de l'AMM du vaccin (0, 2, 6 mois). Le rattrapage pourra être étendu jusqu'à l'âge de 26 ans chez les HSH.
- Le groupe recommande que les conditions d'accès à la vaccination anti-HPV soient relayées plus fortement par les CEGGID.

#### *Dépistage des cancers cutanéomuqueux*

- de dépister une fois par an les cancers cutanéomuqueux par un examen complet de la peau et des muqueuses (AII) ;
- Les sujets à risque de mélanome cutané devront par ailleurs bénéficier d'un dépistage ciblé et être adressés systématiquement à un dermatologue pour un suivi régulier tous 6 mois.

#### *Dépistage du carcinome hépatocellulaire*

- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires
  - . tous les 3 à 6 mois chez les patients cirrhotiques, quelle qu'en soit l'origine, associée à un dosage de l'alpha-fœto-protéine (AIII),
  - . tous les 6 mois, associée à un dosage de l'alpha-fœto-protéine (AIII) :
    - chez les patients porteurs d'une hépatite B active (ADN VHB>2000 UI/mL)
    - chez les patients porteurs d'une hépatite B âgés de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne, quel que soit l'âge,
    - chez les patients avec un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire

## Références

1. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
2. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boue F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467-75.
3. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fatkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-9.
4. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181-91.
5. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998;351(9119):1833-9.
6. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group AI-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285(13):1736-45.
7. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(5):611-22.
8. Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, Boue F, Rosmorduc O, Lavole A, et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol*. 2016;27(3):397-408.
9. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(12):1152-9.
10. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sascio AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1109-16.
11. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2078-85.
12. Terrier B, Costagliola D, Prevot S, Chavez H, Missy P, Rince P, et al. Characteristics of B-cell lymphomas in HIV/HCV-coinfected patients during the combined antiretroviral therapy era: an ANRS CO16 LYMPHOVIR cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(2):249-53.
13. Wang Q, De Luca A, Smith C, Zangerle R, Sambatakou H, Bonnet F, et al. Chronic Hepatitis B and C Virus Infection and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-Infected Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):9-17.
14. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One*. 2010;5(12):e14349.
15. Bhavan KP, Kampalath VN, Overton ET. The aging of the HIV epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(3):150-8.
16. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):542-53.
17. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010;153(7):452-60.
18. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1638-47.
19. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 2014;28(14):2109-18.

20. Seaberg EC, Wiley D, Martinez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter AIDS Cohort Study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer*. 2010;116(23):5507-16.
21. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4360-6.
22. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*. 2010;103(3):416-22.
23. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):41-6.
24. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1383-8.
25. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*. 2007;21(2):207-13.
26. Kirk GD, Merlo C, P OD, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):103-10.
27. Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS*. 2014;28(10):1499-508.
28. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, Zheng YL, et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(14):1112-22.
29. Valiathan R, Miguez MJ, Patel B, Arheart KL, Asthana D. Tobacco smoking increases immune activation and impairs T-cell function in HIV infected patients on antiretrovirals: a cross-sectional pilot study. *PLoS One*. 2014;9(5):e97698.
30. Bruyand M, Le Marec F, Lavole A, Leffondre K, Spano JP, Le Moing V, et al. Protease inhibitors exposure is not related to lung cancer risk in HIV smoker patients: a nested case-control study. *AIDS*. 2015;29(9):1105-9.
31. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2551-9.
32. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(7):e288-98.
33. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012;26(8):1017-25.
34. Hema MN, Ferry T, Dupon M, Cuzin L, Verdon R, Thiebaut R, et al. Low CD4/CD8 Ratio Is Associated with Non AIDS-Defining Cancers in Patients on Antiretroviral Therapy: ANRS CO8 (Aproco/Copilote) Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161594.
35. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):568-77.
36. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11.
37. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, Wachsmann W, Brock MV, Giordano TP, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA*. 2010;304(3):334-9.
38. Recommandations nationales pour la mise en oeuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
39. Evaluation et amélioration des pratiques .Réunion de concertation pluridisciplinaire-Fiche technique.<http://www.has.fr/> [Internet].
40. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of Broad Symptom Improvement Resulting From Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2827-34.

41. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M, Infectious Diseases Working P, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2013;92(4):433-42.
42. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794-810.
43. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-404.
44. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS.* 2002;16(4):531-6.
45. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol.* 2012;23(1):141-7.
46. Jung Y, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS.* 2017 (in press)
47. Fusier I HM. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives en cancérologie. Paris2008 2008. 118-28 p.
48. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1170-80.
49. Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, Nelson DR, George TJ, Jr. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist.* 2010;15(10):1113-21.
50. Kojima H TT, Sugawara N et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in HBSAG-negative patients after chemotherapy with rituximab HBV-DNA monitoring and entecavir prophylaxis. . *J HEPATOL.* 2012;56:S206.
51. MADELAINE I. Myélotoxicité. CNIHM ed. Paris2008. 139 p.
52. Facteur de croissance hematopoietique:fiche Neupogen [Internet]. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.
53. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27(4):559-74.
54. Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, Aboulafia DM, Bohac G, Cooley TP, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol.* 2009;9:10.
55. Les cancers en France [Internet]. 2015. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
56. Pfister C RM, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, Houédé N, Compérat E, Colin P, Roy C, Davin JL, Gu L, Irani J, Lebret T, Colo-by P, Soulié M et les membres du CCAFU.Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU. Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie.* 2013;Suppl. 2 S105-S125). : S105-S25). .
57. Roupret M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Comperat E, Dubosq F, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Prog Urol.* 2016;27 Suppl 1:S67-S91.
58. Neuzillet Y LT. Les vraies contre-indications du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie. *Progrès en urologie* 2010;20 Suppl. 1:S41-S5.
59. Maruf M, Brancato SJ, Agarwal PK. Nonmuscle invasive bladder cancer: a primer on immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2016;13(2):194-205.
60. Singh P, Black P. Emerging role of checkpoint inhibition in localized bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016;34(12):548-55.
61. Zibelman M, Ramamurthy C, Plimack ER. Emerging role of immunotherapy in urothelial carcinoma-Advanced disease. *Urol Oncol.* 2016;34(12):538-47.

62. Risque de cancers et cannabis, Fiche repère - INCA [Internet]. 2009.
63. Yi Ling Teo HKH, Alexander Chan. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors : current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;2:241-53.
64. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e254-62.
65. Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(8):866-77.
66. See AP, Zeng J, Tran PT, Lim M. Acute toxicity of second generation HIV protease-inhibitors in combination with radiotherapy: a retrospective case series. *Radiat Oncol*. 2011;6:25.
67. Gupta AK, Cerniglia GJ, Mick R, McKenna WG, Muschel RJ. HIV protease inhibitors block Akt signaling and radiosensitize tumor cells both in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 2005;65(18):8256-65.
68. Cuneo KC, Tu T, Geng L, Fu A, Hallahan DE, Willey CD. HIV protease inhibitors enhance the efficacy of irradiation. *Cancer Res*. 2007;67(10):4886-93.
69. Plataras JP, Vapiwala N, Ahmed MS, Gudonis D, Cerniglia GJ, Feldman MD, et al. Validation and toxicity of PI3K/Akt pathway inhibition by HIV protease inhibitors in humans. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(5):628-35.
70. Collet-Gaudillat C, Roussin-Bretagne S, Desforges-Bullet V, Petit-Aubert G, Doll J, Beressi J. [Iatrogenic Cushing's syndrome, diabetes mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):252-5.
71. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, Zemskova M, Nieman L, Kwan R, et al. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):e97-9.
72. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS*. 2006;20(8):1210-2.
73. Lanzafame M, Trevenzoli M, Faggian F, Marcati P, Gatti F, Carolo G, et al. Interaction between levothyroxine and indinavir in a patient with HIV infection. *Infection*. 2002;30(1):54-5.
74. Berger JL, Nguyen Y, Lebrun D, Migault C, Hentzien M, Marty H, et al. Early neuropsychological adverse events after switching from PI/r to dolutegravir could be related to hyperthyroidism in patients under levothyroxine. *Antivir Ther*. 2016.
75. Tron L LF, Spire B, Dray-Spira R et le groupe Vespa2 Recours au dépistage systématique des cancers parmi les personnes vivant avec le vih suivies à l'hôpital en France métropolitaine. Résultats de l'enquête ANRS-vespa2. *BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2016.
76. Shepherd L, Borges A, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV Med*. 2016;17(8):590-600.
77. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1559-68.
78. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS*. 2016;30(4):573-82.
79. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ, Jing Y, Fakhry C, Gill MJ, et al. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol*. 2014;50(12):1169-76.
80. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245-55.
81. Gerard L, Meignin V, Galicier L, Fieschi C, Leturque N, Piketty C, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS*. 2009;23(17):2301-8.
82. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au -delà de trois mois après transplantation [Internet]. Novembre 2007. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.
83. Retour d'informations clinico-épidémiologiques(RICE) [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ccde.fr/>.



84. Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, Fields P, Wilson A, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-6.
85. Mounier N, Spina M, Spano JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Curr HIV Res*. 2010;8(2):141-6.
86. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*. 2009;113(6):1213-24.
87. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(11):784-92.
88. Lacombe JM, Boue F, Grabar S, Viget N, Gazon S, Lascaux-Camet AS, et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(4):635-43.
89. EuroCoord. CPWGftCoOHERECSi. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1373-9.
90. Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, Benelli R, Minghelli S, Vacca A, et al. Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology*. 2002;143(8):3114-21.
91. al LFe. Les pathologies inaugurales de Sida France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;43/44.
92. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S, Coghill AE, Cole SR, Eron JJ, et al. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3276-83.
93. Cobos Jimenez V, Wit FW, Joerink M, Maurer I, Harskamp AM, Schouten J, et al. T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment. *J Infect Dis*. 2016;214(2):216-25.
94. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett*. 2011;305(2):150-62.
95. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, et al. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS*. 2013;27(11):1735-42.
96. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. *Semin Oncol*. 2015;42(2):223-46.
97. Amerson BN, Wabinga H et al. Diagnosing Kaposi's Sarcoma (KS) in East Africa: how accurate are clinicians and pathologists? *Infectious Agents and Cancer*. 2012;7:6.
98. Pantanowitz L, Otis CN, Dezube BJ. Immunohistochemistry in Kaposi's sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):68-72.
99. Von Roenn JH. Clinical presentations and standard therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(3):747-62.
100. Gastaut Ja P-MI. AIDS-associated Kaposi's sarcoma. In 'Immune deficiency and cancer'. Ellipses ed2007. 65-114 p.
101. Mankia SK, Miller RF, Edwards SG, Ramsay A, Lee SM. The response of HIV-associated lymphadenopathic Kaposi sarcoma to highly active antiretroviral therapy evaluated by 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37(7):692-3.
102. Martinez V, Tateo M, Castilla MA, Melica G, Kirstetter M, Boue F. Lenalidomide in treating AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2011;25(6):878-80.
103. Pellet C, Chevret S, Blum L, Gauville C, Hurault M, Blanchard G, et al. Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-associated Kaposi's sarcoma to highly active antiretroviral therapy. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):858-63.



104. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma--associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(4):384-90.
105. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, Baumann M, Cathomas G, Steffen I, et al. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2008;22(9):1019-28.
106. Borok M, Fiorillo S, Gudza I, Putnam B, Ndemera B, White IE, et al. Evaluation of plasma human herpesvirus 8 DNA as a marker of clinical outcomes during antiretroviral therapy for AIDS-related Kaposi sarcoma in Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):342-9.
107. Bihl F, Mosam A, Henry LN, Chisholm JV, 3rd, Dollard S, Gumbi P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific immune reconstitution and antiviral effect of combined HAART/chemotherapy in HIV clade C-infected individuals with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2007;21(10):1245-52.
108. Sitas F, Carrara H, Beral V, Newton R, Reeves G, Bull D, et al. Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1863-71.
109. Wakeham K, Johnston WT, Nalwoga A, Webb EL, Mayanja BN, Miley W, et al. Trends in Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus antibodies prior to the development of HIV-associated Kaposi's sarcoma: a nested case-control study. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2822-30.
110. Quinlivan EB, Wang RX, Stewart PW, Kolmoltri C, Regamey N, Erb P, et al. Longitudinal seroreactivity to human herpesvirus 8 (KSHV) in the Swiss HIV Cohort 4.7 years before KS. *J Med Virol*. 2001;64(2):157-66.
111. Quinlivan EB, Zhang C, Stewart PW, Komoltri C, Davis MG, Wehbie RS. Elevated virus loads of Kaposi's sarcoma-associated human herpesvirus 8 predict Kaposi's sarcoma disease progression, but elevated levels of human immunodeficiency virus type 1 do not. *J Infect Dis*. 2002;185(12):1736-44.
112. Engels EA, Biggar RJ, Marshall VA, Walters MA, Gamache CJ, Whitby D, et al. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003;17(12):1847-51.
113. Marcelin AG, Gorin I, Morand P, Ait-Arkoub Z, Deleuze J, Morini JP, et al. Quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in blood, oral mucosa, and saliva in patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):704-8.
114. Bourboulia D, Aldam D, Lagos D, Allen E, Williams I, Cornforth D, et al. Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia. *AIDS*. 2004;18(3):485-93.
115. Gantt S, Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(4):295-301.
116. Hayward GS, Zong JC. Modern evolutionary history of the human KSHV genome. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;312:1-42.
117. Mancuso R, Biffi R, Valli M, Bellinva M, Toulaki A, Ferrucci S, et al. HHV8 a subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. *J Med Virol*. 2008;80(12):2153-60.
118. Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016;17(1):56-61.
119. Casper C, Krantz EM, Corey L, Kuntz SR, Wang J, Selke S, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis*. 2008;198(1):23-30.
120. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1063-70.
121. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1201-7.

122. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, et al. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2876-82.
123. Nasti G, Tirelli U. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS): implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced symptomatic KS. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2433; author reply -4.
124. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS*. 2008;22(8):937-45.
125. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection*. 2005;33(3):140-7.
126. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2001;2(5):429-37.
127. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):409-14.
128. Krown SE, Borok MZ, Campbell TB, Casper C, Dittmer DP, Hosseinipour MC, et al. Stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma: implications for resource-limited environments. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2512-3.
129. Tam HK, Zhang ZF, Jacobson LP, Margolick JB, Chmiel JS, Rinaldo C, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival among HIV-infected men with Kaposi sarcoma or non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2002;98(6):916-22.
130. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, Volm M, Wasserheit C, Demopoulos R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3848-51.
131. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med*. 2002;8(3):225-32.
132. Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, Gachelet E, Gray M, Geballe AP, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2696-703.
133. Bower M, Weir J, Francis N, Newsom-Davis T, Powles S, Crook T, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2009;23(13):1701-6.
134. Stebbing J, Portsmouth S, Nelson M, Mandalia S, Kandil H, Alexander N, et al. The efficacy of ritonavir in the prevention of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer*. 2004;108(4):631-3.
135. Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, Mandalia S, Bower M, Nelson M, et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003;17(11):F17-22.
136. Asiimwe F, Moore D, Were W, Nakityo R, Campbell J, Barasa A, et al. Clinical outcomes of HIV-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in Uganda. *HIV Med*. 2012;13(3):166-71.
137. Jeffrey Martin ML-OW, Jackson Orem, John Bennett, Adrienne Mocello, Toby Maurer, Peter Hunt, Andrew Kambugu, and Edward Mbidd editor A Randomized Trial of Protease Inhibitor-based Antiretroviral Therapy for AIDS-associated Kaposi's Sarcoma in Sub-Saharan Africa CROI; 2014.
138. Kowalkowski MA, Kramer JR, Richardson PR, Suteria I, Chiao EY. Use of boosted protease inhibitors reduces Kaposi sarcoma incidence among male veterans with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1405-14.
139. Lassoued K CJ, Katlama C, Janier M, Picard C, Matheron S. Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycine as a single agent. *Cancer*. 1990;66:1405-14.
140. Médicament(CNHIM) DdCNHdIsl. La bléomycine. CNIHM ed. Paris2008.

141. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):CD003256.
142. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, 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(8):2353-64.
143. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2445-51.
144. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):683-91.
145. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1876-83.
146. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W, Jr., Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95(1):147-54.
147. Steltzer KJ GJ. A randomized prospective trial of radiotherapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:1057-61.
148. Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1497-9.
149. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2593-602.
150. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Peer CJ, Bevans M, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4125-31.
151. Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, Lebbe C, Curjol A, Marcelin AG, et al. Phase II Trial of Lenalidomide in HIV-Infected Patients with Previously Treated Kaposi's Sarcoma: Results of the ANRS 154 Lenakap Trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016.
152. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, O'Mahony D, Bernstein W, Aleman K, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1476-83.
153. Uldrick TS GP, Wyvill KM, Peer CJ, Bernstein W, Aleman K, Polizzotto MN, Venzon D, Steinberg SM, Marshall V, Whitby D, Little RF, Wright JJ, Rudek MA, Figg WD, Yarchoan R. A Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. *Oncologist.* 2017(Mar.24).
154. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoum IE, Hessol NA, Castle PE, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1573-81.
155. Blitz S, Baxter J, Raboud J, Walmsley S, Rachlis A, Smaill F, et al. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2013;208(3):454-62.
156. Clark RA, Kendall MA, Robinson WR. Progression of cervical disease among adolescents infected with HIV with low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(5):543-5.
157. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F24-33.
158. Massad LS, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):606 e1-8.
159. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schoni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016;138(7):1732-40.

160. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362-9.
161. Massad LS, Xie X, Burk RD, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):354 e1-6.
162. Kim SC, Messing S, Shah K, Luque AE. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) and menopause on risk of progression of cervical dysplasia in human immune-deficiency virus- (HIV-) infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:784718.
163. Massad LS, D'Souza G, Tian F, Minkoff H, Cohen M, Wright RL, et al. Negative predictive value of pap testing: implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):791-7.
164. Castanon A, Landy R, Cuzick J, Sasieni P. Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001585.
165. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. 2010. Available from: <http://www.has.fr/>.
166. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):855-61.
167. Ntekim A, Campbell O, Rothenbacher D. Optimal management of cervical cancer in HIV-positive patients: a systematic review. *Cancer Med*. 2015;4(9):1381-93.
168. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, De Marchin J, Feoli F, et al. High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus. *AIDS*. 2016;30(3):425-33.
169. Place du vaccin Gardasil 9® dans la prévention des infections à papillomavirus humains [Internet]. 2017.
170. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753-62.
171. Palefsky J. Screening to prevent anal cancer: current thinking and futures directions. *Cancer cytopathology*. 2015;123:509-10.
172. Stier EA, Krown SE, Chi DS, Brown CL, Chiao EY, Lin O. Anal dysplasia in HIV-infected women with cervical and vulvar dysplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2004;8(4):272-5.
173. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):487-500.
174. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *J Infect Dis*. 2016;213(9):1455-61.
175. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):223-33.
176. Godfrey C, Firnhaber CS, D'Souza G, Heard I. Anal dysplasia in HIV-infected women: a commentary on the field. *Int J STD AIDS*. 2015.
177. Coutlee F, de Pokomandy A, Franco EL. Epidemiology, natural history and risk factors for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Health*. 2012;9(6):547-55.
178. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vezina S, Cote P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1174-81.
179. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Hofler D, Swoboda J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):689-96.
180. Cachay E, Agmas W, Mathews C. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med*. 2015;16(3):191-5.
181. Dalla Pria A A-WM, Fox P, Holmes P, Weir J, Francis N, Bower M. . High-resolution anoscopy



- screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study. 2014;28:861-7.
182. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):806-11.
183. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS.* 2013;27(14):2233-43.
184. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8:S849-55.
185. Ong JJ T-SM, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J, Fairley CK. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2015;15(67).
186. Abramowitz L BD, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, Bouscarat F, Lafferre E, Mentré F, Duval X. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis.* 2016;18(10):997-1004.
187. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(2):126-33.
188. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, Gittins M, Desai M, Sargent A, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS.* 2016;30(9):1375-83.
189. Hillman RJ, Cumming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(4):283-91.
190. Katz KA, Clarke CA, Bernstein KT, Katz MH, Klausner JD. Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med.* 2009;150(4):283-4; author reply 4-5.
191. Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, Lemarchand N, Bauer P, Hennequin C, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(4):414-21.
192. Wieghard N, Hart KD, Kelley K, Lu KC, Herzig DO, Mitin T, et al. HIV positivity and anal cancer outcomes: A single-center experience. *Am J Surg.* 2016;211(5):886-93.
193. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, et al. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1167-73.
194. White EC, Khodayari B, Erickson KT, Lien WW, Hwang-Graziano J, Rao AR. Comparison of Toxicity and Treatment Outcomes in HIV-positive Versus HIV-negative Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Am J Clin Oncol.* 2014.
195. Tron L, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, group AN-Vs. Tobacco smoking in HIV-infected versus general population in france: heterogeneity across the various groups of people living with HIV. *PLoS One.* 2014;9(9):e107451.
196. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(3):374-80.
197. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(2):173-9.
198. Suneja G, Shiels MS, Melville SK, Williams MA, Rengan R, Engels EA. Disparities in the treatment and outcomes of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS.* 2013;27(3):459-68.
199. Crequit P, Ruppert AM, Rozensztajn N, Gounant V, Vieira T, Poulot V, et al. EGFR and KRAS mutation status in non-small-cell lung cancer occurring in HIV-infected patients. *Lung Cancer.* 2016;96:74-7.
200. Okuma Y, Hosomi Y, Imamura A. Lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutation among those infected by human immunodeficiency virus. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1111-5.
201. Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, Pawlish K, et al. Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer.* 2015;121(12):2063-71.

202. Coghil AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2376-83.
203. Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1203-9.
204. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer*. 2015;137(10):2443-53.
205. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
206. Tanner NT KN, Gebregziabher M, Payne E, Hughes Halbert C, Warren GW, et al. The Association Between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am j respir crit care med*. 2016;193(5):534-41.
207. Aberle DR AF, Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1002-8.
208. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):605-13.
209. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-9.
210. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1813-20.
211. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84(1):25-32.
212. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol*. 2013;24(3):586-97.
213. Delva F, Margery J, Laurent F, Petitprez K, Pairon JC, RecoCancerProf Working G. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health*. 2017;17(1):191.
214. Lavole AT, P. Monnet, I. Kiakouama-Maleka, L. Quantin, X. Taillade, L. et al. IFCT-1001 CHIVA trial: A phase II study of carboplatin (Ca) plus pemetrexed (P) followed by P maintenance, as first-line therapy for human immunodeficiency virus (HIV)-associated advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC). ASCO Meeting 2016.
215. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
216. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
217. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
218. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
219. Mélanome cutané : la détection précoce est essentielle Actualités & pratiques – No49 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.has.sante.fr/>.
220. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health*. 2010;7(3):244-52.
221. Détection précoce des cancers de la bouche- [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.
222. cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque [Internet]. Available from: <http://www.has-sante.fr/>.



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

223. Première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique [Internet]. 2016. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.

224. Dépistage du cancer de la prostate : s'informer avant de décider [Internet]. 2016. Available from: <http://www.e-cancer.fr/>.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Cancers (août 2017)

est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **août 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Infections chez l'adulte :  
prophylaxies et traitements curatifs  
(juillet 2018)

## **Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »**

*Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U 1219, Université et CHU de Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Univ Auvergne
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission de travail « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »**

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

Florence ADER, CHU Lyon

Guillaume BRETON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Nathalie DE CASTRO, CHU Saint-Louis, Paris

Blandine DENIS, CHU Saint-Louis, Paris

Nicolas DUPIN, CHU Cochin, Paris

Fanny LANTERNIER, CHU Necker-Enfants malades - Institut Pasteur, Paris

Odile LAUNAY, CHU Cochin, Paris

Marianne L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris

Vincent LE MOING, CHU Montpellier

Jérôme PACANOWSKI, CHU Saint-Antoine, Paris

Matthieu REVEST, CHU Rennes

### **Personnes auditionnées**

Olivier BOUCHAUD, CHU Avicenne, Bobigny

Anne BOURGARIT, CHU Jean Verdier, Bondy

Guislain CARCELAIN, CHU Robert Debré, Paris

Caroline CHARLIER-WOERTHER, CHU Necker-Enfants malades - Institut Pasteur,  
Paris

Jacques GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Isabelle HEARD, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Michel WOLFF, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris



## Sommaire

<b>Épidémiologie des infections opportunistes .....</b>	<b>7</b>
<i>Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire .....</i>	<i>9</i>
<i>Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire .....</i>	<i>10</i>
<i>Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale.....</i>	<i>10</i>
<i>Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale.....</i>	<i>11</i>
<i>Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose.....</i>	<i>11</i>
<i>Arrêt et reprise des prophylaxies.....</i>	<i>11</i>
<b>Tuberculose .....</b>	<b>12</b>
<i>Traitement de la tuberculose maladie .....</i>	<i>12</i>
<i>Diagnostic et traitement de la tuberculose latente .....</i>	<i>13</i>
<b>Infections à Mycobacterium avium.....</b>	<b>14</b>
<i>Traitement curatif.....</i>	<i>14</i>
<i>Prophylaxie primaire .....</i>	<i>14</i>
<b>Infections bactériennes (hors mycobactérioses) .....</b>	<b>14</b>
<i>Infections bactériennes invasives .....</i>	<i>14</i>
<i>Pneumonies bactériennes .....</i>	<i>15</i>
Traitement curatif .....	15
Prévention .....	15
<i>Infections digestives .....</i>	<i>15</i>
Prévention primaire .....	16
Prévention de l'exposition .....	16
Clostridium difficile .....	16
Bartonelloses.....	16
Nocardioses .....	16
Infections à Rhodococcus equi .....	17
<b>Infections à cytomégalovirus (CMV) .....</b>	<b>17</b>
<i>Traitements curatifs.....</i>	<i>17</i>
Rétinites à CMV .....	17
Autres types d'atteintes.....	17
<i>Traitements préventifs .....</i>	<i>18</i>
Prophylaxie secondaire des rétinites à CMV .....	18
Prophylaxie secondaire des autres localisations .....	18
Prévention primaire .....	18
<b>Infections à Herpes Simplex Virus (HSV).....</b>	<b>18</b>
<i>Traitements curatifs.....</i>	<i>18</i>
<i>Traitements préventifs .....</i>	<i>18</i>
Prophylaxie secondaire.....	18
Prophylaxie primaire .....	19

<b>Infections à Virus Varicelle Zona (VZV)</b> .....	<b>19</b>
<i>Traitements curatifs</i> .....	<i>19</i>
<i>Traitements préventifs</i> .....	<i>19</i>
Prophylaxie secondaire.....	19
Prévention primaire .....	19
<b>Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus</b> .....	<b>20</b>
<i>Traitements curatifs</i> .....	<i>20</i>
<i>Traitements préventifs</i> .....	<i>20</i>
<b>Encéphalite VIH</b> .....	<b>20</b>
<b>Grippe</b> .....	<b>21</b>
<i>Traitement curatif</i> .....	<i>21</i>
<i>Prophylaxie (en dehors du vaccin)</i> .....	<i>22</i>
<b>Infections fongiques</b> .....	<b>22</b>
<i>Cryptococcose</i> .....	<i>22</i>
Traitement curatif .....	22
Prophylaxie secondaire.....	23
Prophylaxie primaire .....	23
Dépistage de l'antigénémie cryptococcique.....	23
<i>Infections à Candida</i> .....	<i>23</i>
Traitement curatif .....	23
Prophylaxie secondaire.....	24
<b>Mycoses endémiques</b> .....	<b>24</b>
<i>Histoplasmosse</i> .....	<i>24</i>
Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire).....	24
<i>Coccidioïdomycose</i> .....	<i>24</i>
Traitement .....	24
<i>Paracoccidioïdomycose</i> .....	<i>25</i>
Traitement .....	25
<i>Blastomycose</i> .....	<i>25</i>
Traitement .....	25
<i>Pénicilliose</i> .....	<i>25</i>
Traitement .....	25
<b>Parasitoses intestinales</b> .....	<b>28</b>
<b>Leishmaniose viscérale</b> .....	<b>29</b>
<i>Traitement d'attaque</i> .....	<i>29</i>
<i>Traitement d'entretien</i> .....	<i>29</i>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

<b>Infections sexuellement transmissibles (IST)</b> .....	<b>29</b>
<i>Syphilis</i> .....	29
<i>Infections à gonocoque</i> .....	30
<i>Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)</i> .....	31
<i>Autres infections à Chlamydia trachomatis</i> .....	31
<i>Infections à Mycoplasma genitalium</i> .....	31
<i>Condylomes anogénitaux</i> .....	31
<i>Conseils généraux</i> .....	31
<b>Particularités chez la femme enceinte</b> .....	<b>33</b>
<b>Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes ?</b> .....	<b>36</b>
<b>Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire* [98-110]</b> .....	<b>38</b>
<i>Définition et diagnostic</i> .....	38
<i>Aspects cliniques</i> .....	39
<i>Facteurs de risque</i> .....	40
<i>Pronostic de l'IRIS</i> .....	40
<i>Traitement curatif</i> .....	41
<i>Traitement préventif</i> .....	41
<b>Voyages</b> .....	<b>41</b>
<b>Vaccinations [115-126]</b> .....	<b>42</b>
<i>Vaccins inactivés et sous-unitaires</i> .....	43
Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche .....	43
Vaccination contre les infections invasives à Haemophilus influenzae de type b .....	43
Vaccination contre l'hépatite B.....	43
Vaccination contre l'hépatite A.....	44
Vaccination contre les infections à pneumocoque.....	44
Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé .....	45
Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM).....	45
Vaccination contre les infections à papillomavirus.....	45
Vaccins vivants atténués.....	46
Vaccination contre la tuberculose .....	46
Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.....	46
Vaccination contre la fièvre jaune .....	46
Vaccination contre la varicelle et le zona .....	47
Vaccination contre les infections à rotavirus.....	47
Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant .....	47
<b>Références</b> .....	<b>52</b>
<b>Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations</b> .....	<b>59</b>

## Épidémiologie des infections opportunistes

Les infections opportunistes (IO) surviennent lors d'une prise en charge tardive de l'infection VIH, ou, chez des patients déjà suivis, lors d'une rupture d'observance ou en cas d'échecs des prises en charge thérapeutique antirétrovirale / préventive des IO. Au niveau mondial en 2015, 1,2 millions (11 %) des 10,4 millions de cas de tuberculose recensés survenaient chez des personnes vivant avec le VIH avec un nombre de décès par co-infection VIH/tuberculose estimé à 390,000 (dont 75 % en Afrique). La prévalence actuelle de l'antigénémie cryptococcique est de 6 % chez les personnes vivant avec le VIH ayant une numération de lymphocytes CD4+ de moins de 100/mm<sup>3</sup> (dont 42 % ont une méningite occulte) et un nombre de cas incident de méningites à cryptocoque estimé à 223,100 en 2014 (dont 73 % en Afrique). La méningite à cryptocoque est responsable de 15 % de la mortalité mondiale liée au SIDA [1,2]

Dans les pays du Nord, la tuberculose et la pneumocystose pulmonaire restent les IO les plus fréquentes. Avec le développement des voyages, l'histoplasmosse et les autres mycoses endémiques doivent être évoquées devant des signes aspécifiques chez des patients ayant un déficit immunitaire marqué (CD4 < 100/mm<sup>3</sup>).

En 2011, en France, dans la cohorte FHDH ANRS CO4, la syphilis (7,7/1 000 patients-années (Pa)) et les pneumopathies bactériennes (incidence 7,5/1 000 Pa) étaient les pathologies infectieuses les plus fréquentes. Parmi les IO, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire était de 1,7/1 000 Pa, celle de la tuberculose de 1,5/1 000 Pa, les infections à CMV de 1,7/1 000 Pa (rétinite à CMV : 0,1/1 000 Pa), la candidose œsophagienne de 1,5/1 000 Pa, les autres (dont la toxoplasmose) ayant une incidence <1/1 000 Pa.

Si la mortalité liée au Sida continue de baisser en France avec 25 % de causes Sida parmi les décès des PVVIH en 2010 (vs 36 % en 2005 et 47 % en 2000), on peut noter que 30 % des patients séropositifs nouvellement diagnostiqués en 2010 en France étaient encore pris en charge à un stade avancé de la maladie avec des CD4 <200/mm<sup>3</sup> et/ou un stade Sida [3-5].

Le pronostic des PVVIH admis en réanimation s'est nettement amélioré ces dernières années avec une mortalité peu différente de celle observée chez les patients non infectés par le VIH. Le profil de ces patients a également évolué avec moins d'IO (notamment pneumocystose et toxoplasmose) et plus de pathologies identiques à celles retrouvées dans la population générale. L'insuffisance respiratoire aiguë reste la cause prédominante d'admission en réanimation, suivie par le sepsis, les troubles de la conscience et l'insuffisance rénale. La répartition des causes d'admission est très largement influencée par le statut immuno-virologique des patients (nombre de CD4 et charge virale). Les affections classant SIDA sont essentiellement observées chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, plus particulièrement chez les sujets originaires d'Afrique subsaharienne et les usagers de drogues [6,7].

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

**Tableau 1. Traitements prophylactiques usuels des infections opportunistes / Indications en France**

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TMP-SMZ (80/400) : 1 cp/j (AI) ou (160/800) : 1 cp x 3/semaine (BI)</li> <li>- Aérosols de pentamidine 300 mg x 1/mois (BI)</li> <li>- Dapsone (50 à 100 mg/j) (BI)</li> <li>- Atovaquone 1500 mg/j (BI)</li> </ul>	<i>Idem</i> prophylaxie primaire	<p>CD4&lt;200/mm<sup>3</sup> CD4&lt;15 %</p>	<p>CD4&gt;200/mm<sup>3</sup> et &gt; 15 % à 2 reprises ≥ 3 mois intervalle Si CV &lt;50 copies/mL après au moins 3 mois d'ARV et 101&lt;CD4&lt;200/mm<sup>3</sup></p> <p>Reprise si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></p>
<i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (AII) ou (80/400) : 1 cp/j (AII)</li> <li>- Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem. + ac. folinique 25 mg/sem. (BI)</li> <li>- Atovaquone 1500 mg/j (CII)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (BII)</li> <li>- Pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique) + Sulfadiazine 2 g/j (AI) ou clindamycine 1,2 g/j (BI) (clindamycine non active sur PCP)</li> <li>- Atovaquone 750 à 1500 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique (CII)</li> </ul>	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> + et CD4<100/mm <sup>3</sup>	<p>CD4&gt;200/mm<sup>3</sup> pendant ≥ 6 mois, charge virale indétectable</p> <p>- Reprise si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></p>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Non recommandée en France	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazole 200 mgx1/j PO (AI) (efficacité&gt;itraconazole)</li> <li>- Si fluco impossible : itraconazole 200 mg x2 /j (CI) (+dosage) ou voriconazole (+dosage)</li> <li>- Si résistance au fluconazole : voriconazole (+dosage) (CI)</li> </ul>	NA	<p>CD4 &gt;100/mm<sup>3</sup> avec CV indétectable, &gt; 3 mois sous cART <b>et</b> durée totale de traitement (curatif et entretien) &gt; 12 mois (BII) <b>et</b> titre antigénique &lt; 1/512</p> <p>- Reprise si CD4 &lt; 100/mm<sup>3</sup> (BIII)</p>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose latente : – isoniazide (4-5 mg/kg/j) 9 mois +vit B6 (250 mg/j) (A1) – isoniazide (4-5 mg/kg/j) + vit B6 (250 mg/j) +rifampicine (10 mg/kg/j) 3 mois (BII)	Non recommandée	– IGRA + (BII) – Vérifier l'absence de tuberculose active	Non applicable
<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	La prophylaxie primaire par azithromycine n'est plus recommandée	Traitement d'entretien : clarithromycine 1 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j (A1) (± rifabutine (C1)) – (azithromycine alternative à clarithromycine si interactions ou intolérance) (AII)	Alternative à la prophylaxie = surveillance clinique et cART	– Prophylaxie IIaire : >1 an de traitement, guérison clinique et microbiologique, CD4 >100/mm <sup>3</sup> et > 6 mois cART
Cytomegalovirus (CMV)	Non recommandée	– Rétinites à CMV valganciclovir : 900 mg x1 / j PO (BII) – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Rétinites à CMV traitée et CD4 < 100/mm <sup>3</sup> – Localisations extra-rétiniennes : discussion cas/cas	– Après accord de l'ophtalmologiste, sous cART, CD4>100/mm <sup>3</sup> depuis ≥ 3 mois et PCR CMV négative – Reprise si CD4 < 100/mm <sup>3</sup>

IGRA = Test de libération de l'IFN gamma (IFN-gamma release assay).

### Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cps à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines [A I]. L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 h après l'initiation du traitement anti-*Pneumocystis*) est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg en air ambiant [A I]. Une méta-analyse a estimé que la corticothérapie permettait une réduction du risque relatif de mortalité à M1 de 44 % [8]. La posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (le schéma usuel d'administration de prednisone orale est: 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J21, même si des schémas plus courts sont envisageables). Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. Chez les patients très immunodéprimés, il convient de rechercher une infection concomitante à CMV, à *C. neoformans* ou à mycobactérie qui pourrait être aggravée par la corticothérapie, ou dont l'expression clinique pourrait être atténuée avec un risque de retard au diagnostic et un risque de « unmasking » IRIS suite à l'initiation ultérieure des ARV, et de monitorer la



PCR CMV. En cas de positivité de la PCR CMV lors de l'instauration de la corticothérapie, il est recommandé de réaliser un fond d'œil et il est proposé de débuter un traitement pré-emptif le temps de la corticothérapie afin d'éviter une atteinte d'organe et un unmasking IRIS à l'initiation ultérieure des ARV.

Dans les formes avec insuffisance respiratoire, la ventilation non invasive devrait être privilégiée, mais sans retarder la ventilation invasive si nécessaire. L'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) ne doit pas être contre-indiquée d'emblée, mais discutée au cas par cas. Une évolution apparemment non favorable de l'insuffisance respiratoire est une situation non rare. L'« échec » du traitement par cotrimoxazole ne devrait se discuter qu'à partir de 8-10 jours. La non-amélioration de l'insuffisance respiratoire peut être la conséquence d'une infection opportuniste associée (CMV), d'une réaction inflammatoire persistante, d'une évolution fibrosante, d'une souche non sensible au cotrimoxazole par mutation sur la dihydroptéroate synthase. Le relais par la pentamidine parentérale, la réaugmentation de la corticothérapie, le traitement d'une infection associée seront discutés.

En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique sévère vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (750 mg x 2/j en suspension buvable au cours de repas riches en graisses) dans les formes modérées [A I] et la pentamidine IV (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères [A I]. Les aérosols quotidiens de pentamidine (300 mg) ne constituent pas une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées car leur efficacité est moindre et les rechutes plus fréquentes.

Certains IP/r (en particulier lopinavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone avec un risque probable de diminution d'activité de la molécule ; le strict respect d'une prise du médicament au cours d'un repas riche en graisses est d'autant plus important dans cette situation [9]. Les données publiées sont discordantes concernant l'interaction entre l'atovaquone et l'atazanavir [10].

### **Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire**

Elle repose sur le cotrimoxazole (TMP-SMZ (80/400) : 1 cp /j ou (160/800) : 1 cp x 3/semaine). Les traitements alternatifs sont l'atovaquone (1500 mg/j en une prise avec un repas riche en graisses), la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), la dapsonne (50 à 100 mg/j), ou l'association dapsonne + pyriméthamine, cette dernière association étant une alternative au cotrimoxazole permettant également d'assurer une prophylaxie primaire de la toxoplasmose.

### **Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale**

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (100 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 1 mg/kg/j soit 50 à 75 mg/j associée à 25 mg/j d'acide folinique) et sulfadiazine (100 mg/kg/j, répartis en 4 prises avec un maximum de 6 g/j, auquel il faut associer une alcalinisation des urines, par exemple par de l'eau de Vichy pour éviter les lithiases) pendant au moins 6 semaines et jusqu'à réponse clinique et radiologique (disparition du rehaussement des lésions par le produit de contraste) [A I]. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (2,4 g/j en 4 administrations sous forme intraveineuse ou orale) [A I].

Une méta-analyse (incluant notamment cinq essais randomisés prospectifs) n'a pas permis de démontrer de différence significative entre l'association pyriméthamine-sulfadiazine et le cotrimoxazole concernant le taux de réponse clinique, morphologique ou la fréquence des effets secondaires [11]. L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j sans dépasser 12 ampoules/j) est donc une alternative de première intention.

L'utilisation de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j au cours d'un repas riche en graisses, et en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine (CII) ou de l'azithromycine en association avec la pyriméthamine (CIII) a également été proposée.

Un traitement anticonvulsivant n'est recommandé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque. Il est recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine ou le lévétiracetam. La possible diminution des concentrations de valproate de sodium, éliminé principalement par glucuroconjugaison, en cas de traitement par IP/r ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. Le valproate est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer.

La corticothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de l'œdème périlésionnel [12]. Sa prescription ne doit pas être systématique en raison du risque de rendre non contributive la biopsie cérébrale en cas d'échec du traitement d'épreuve anti-toxoplasmique avec

suspicion de lymphome cérébral. Il est recommandé de rechercher une infection concomitante à CMV, à *C. neoformans* ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie [12].

Dans les formes les plus sévères avec coma requérant la ventilation mécanique, un traitement « cérébro-protecteur » doit être entrepris (position de la tête à 30°, PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg ou SPO<sub>2</sub> > 94 %, PaCO<sub>2</sub> entre 35 et 40 mmHg, température < 38°C, natrémie et glycémie normales)

### Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j associée à 25 mg x 3/semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j), qui assure également la prophylaxie de la pneumocystose, ou + clindamycine (1200 à 1800 mg/j) (dans ce cas, il est nécessaire d'administrer des aérosols mensuels de pentacarinate pour prévenir la pneumocystose). Le cotrimoxazole (160 mg/800 mg (1 cp/j) représente une alternative (BII). L'atovaquone (750 à 1500 mg/j (CII) au cours d'un repas riche en graisses, en association avec la pyriméthamine) est une alternative peu évaluée.

### Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

La prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose est résumée dans le tableau 1. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou qu'un régime comprenant de l'atovaquone constituent une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

En l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>).

Le cotrimoxazole par voie orale assure la prévention mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose. La prise quotidienne d'un comprimé faiblement dosé (80/400) confère une efficacité comparable et une toxicité moindre que le comprimé fortement dosé (160/800) pour la prévention primaire de la pneumocystose pulmonaire et est également une option pour la prévention de la toxoplasmose [AII]. L'administration discontinuée tous les deux jours d'un comprimé fortement dosé (160/800) est une alternative à la prise quotidienne.

### Arrêt et reprise des prophylaxies

Les conditions d'arrêt des traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose sont mentionnées dans le Tableau 1. Sous ARV, il est admis qu'une restauration immunitaire au-delà d'un seuil de 200 CD4/mm<sup>3</sup> permet l'interruption des prophylaxies.

Néanmoins, une étude observationnelle de cohorte européenne a montré que le risque de pneumocystose était faible et non modifié par la prophylaxie chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 100 et 200/mm<sup>3</sup> avec une charge virale VIH indétectable sous antirétroviraux. De plus, un essai prospectif mené en Thaïlande sur un petit nombre de patients dont le taux de CD4 restait inférieur à 200/mm<sup>3</sup> malgré une charge virale indétectable n'a pas mis en évidence d'accroissement significatif du risque de PCP parmi les patients sans prophylaxie comparés à ceux sous prophylaxie.

En revanche, il semble prudent d'attendre classiquement que la durée de restauration immunitaire sous ARV efficaces persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose, bien que le taux résiduel de rechute ne soit pas totalement nul au-delà de ce seuil. En effet, les données récentes d'une étude observationnelle menée en Europe confirment que le risque de rechute est plus élevé en l'absence de prophylaxie chez les patients à charge virale indétectable et dont le taux de CD4 est compris entre 100 et 200/mm<sup>3</sup>, et que les facteurs de risque de rechute en l'absence de prophylaxie sont :

1/ au-delà de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, l'absence d'indétectabilité de la charge virale

2/ chez les patients avec une charge virale indétectable, le fait d'avoir un taux de CD4 compris entre 100 et 200 CD4/mm<sup>3</sup> versus >200/mm<sup>3</sup>. Ces données plaident pour restreindre l'interruption de la prophylaxie secondaire de la toxoplasmose aux seuls patients ayant restauré un taux de CD4 > 200 et ayant une charge virale indétectable [13].

Enfin, compte tenu de l'impact favorable du cotrimoxazole sur un spectre large de processus infectieux en Afrique, l'interruption de ce médicament ne doit pas, chez les patients qui y demeurent

régulièrement, être envisagée avant au minimum 72 semaines de traitement antirétroviral et ce quel que soit le taux de CD4 [14-16].

## Tuberculose

### Traitement de la tuberculose maladie

Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les PVVIH de celui recommandé chez les patients non infectés par la VIH et repose sur une quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) pendant 2 mois (ou trithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide si la souche est sensible à l'isoniazide), suivie d'une bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois dans la plupart des atteintes tuberculeuses, en dehors de l'atteinte osseuse et méningée pour lesquelles la durée de la bithérapie est de 7 à 10 mois (AI). La durée de la bithérapie est prolongée de 3 mois en cas de non utilisation du pyrazinamide ou si les cultures des expectorations réalisées au deuxième mois de traitement sont encore positives (AI). La plupart des recommandations préconisent la même durée de traitement anti-tuberculeux, bien que les PVVIH soient souvent traités plus longtemps en pratique clinique car le traitement est poursuivi jusqu'à 12 mois au total en raison d'atteintes disséminées sévères ou d'aggravation des lésions sous traitement dans le cadre d'un IRIS. Comme pour les patients non infectés par le VIH, dans les atteintes méningées symptomatiques, il est recommandé d'utiliser une corticothérapie à posologie élevée (dose initiale de 0,4 mg/kg/j de dexaméthasone) pendant 4 semaines suivie d'une décroissance progressive jusqu'à interruption sur 4 semaines (AI). Certaines études semblent suggérer le bénéfice à l'utilisation de la corticothérapie pour prévenir l'évolution vers la constriction en cas de péricardite tuberculeuse, sans effet sur la survenue d'une tamponnade ou la mortalité. L'utilisation de la corticothérapie dans ce contexte d'infection par le VIH associée est donc à évaluer au cas par cas.

En 2014, le rapport du CNR des mycobactéries faisait état d'un taux de résistance primaire à l'isoniazide en augmentation à 8,8 %, à la rifampicine de 2,8 % et de multi-résistance de 2,4 % ; les patients infectés par le VIH représentant 6,1 % des patients tuberculeux en France. Le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic des formes pulmonaires avec examen direct négatif et pour un diagnostic précoce de résistance à la rifampicine telles que Cepheid GeneXpert MTB/RIF représente une avancée importante.

En cas de tuberculose multirésistante (MDR=résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) ou ultra-résistante (XDR=MDR+ résistance aux fluoroquinolones et à au moins 1 traitement injectable de seconde ligne), le traitement doit être débuté si possible après obtention de l'antibiogramme ou à défaut, des résultats de la recherche génotypique de mutations de résistance aux antituberculeux de deuxième ligne (aminosides et fluoroquinolones en particulier). En plus des anti-tuberculeux de deuxième ligne, la mise à disposition de nouvelles molécules comme la bedaquiline, le linezolide, et depuis peu le delamanide permet de reconstituer un multithérapie associant au moins 4 molécules supposées actives. La bedaquiline étant métabolisée via les cytochromes hépatiques (CYP450 3A4), une interaction est attendue. Des études pharmacocinétiques ont montré en effet que le lopinavir/ritonavir augmentait l'exposition à la bedaquiline sans évaluation de la signification clinique de cette interaction, en particulier sur l'allongement de l'espace QT qui peut être observé sous bedaquiline. Ces données ne permettent pas de faire des recommandations de modification de doses mais la prudence est de modifier le traitement antirétroviral quand cela est possible pour éviter l'utilisation des IP/r. Il est important de s'assurer de l'adhésion au traitement qui est plus toxique que le traitement standard et prolongé en général jusqu'à 18-24 mois.

Les spécificités de la gestion du traitement antituberculeux dans le cadre de l'infection VIH sont d'une part les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux (ARV) et la rifampicine et d'autre part, le risque d'aggravation paradoxale des lésions de tuberculose après la mise sous ARV (voir chapitre IRIS). En accord avec les résultats de trois essais internationaux (ANRS Camélia, STRIDE et SAPIT), l'introduction des ARV est préconisée dès le 15<sup>ème</sup> jour pour les patients avec un déficit immunitaire profond ( $CD4 < 50/mm^3$ ) (AI), à l'exclusion des atteintes méningées dont la mortalité est élevée dans les premières semaines (au cours des méningites tuberculeuses, il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant d'introduire les ARV). Chez les autres patients ayant une tuberculose active, un délai de 2 à 4 semaines avant l'introduction des ARV semble raisonnable car suffisamment à distance de l'introduction des antituberculeux et du cotrimoxazole pour pouvoir mieux évaluer sa tolérance.

En ce qui concerne le traitement ARV, on privilégie une combinaison comprenant soit l'efavirenz à la dose de 600 mg/jour (AI) soit le raltegravir à la posologie de 400mg X 2 / jour (AII).

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Les données de l'essai ANRS BKVIR soulignent l'efficacité de la stratégie reposant sur l'association tenofovir-emtricitabine et efavirenz. Pour les patients de plus de 60 kg à l'initiation du traitement, la nécessité de réaliser des dosages plasmatiques de l'efavirenz est controversée. Chez un patient ayant une charge virale contrôlée et dont le poids augmente en cours de traitement antituberculeux, la modification de dose ne semble pas nécessaire.

Les inhibiteurs de l'intégrase, à l'exception de l'elvitegravir, apparaissent comme une option thérapeutique intéressante en raison de l'absence de métabolisme via les cytochromes P450. Cette stratégie a été évaluée dans l'essai de phase II ANRS Replate TB évaluant 3 bras de traitement (51 patients par bras) : TDF+3TC en association soit avec EFV 600 mg/j, soit raltegravir 400 mg x 2/j soit raltegravir 800 mg x 2/j. Dans l'analyse en intention de traiter, les taux de succès étaient respectivement de 67 %, 76 % et 63 % à 48 semaines. Dans la sous-étude pharmacocinétique de cet essai, les concentrations résiduelles de raltegravir associé à rifampicine/isoniazide étaient abaissées de 30 % environ mais avec maintien d'une AUC équivalente à la période sans antituberculeux du fait de l'induction de l'UGT1A1 par la rifampicine. Cette baisse était moins importante que celle qui avait été observée chez le volontaire sain (61 %). Ces résultats suggèrent que le raltegravir à la dose standard de 400 mg x 2/j est une alternative (AI) en cas d'impossibilité d'utiliser l'efavirenz. Ces données sont en cours de validation dans un essai de phase III.

L'utilisation du dolutegravir à double dose en association avec la rifampicine vient d'être évaluée avec succès dans un essai de phase III (Dooley K et al. Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV co-infected adults at week 48 - TUAB0206, AIDS 2018 Conference, Amsterdam, juillet 2018).

L'association de 3 inhibiteurs nucléosidiques n'est pas une alternative acceptable chez ces patients très immunodéprimés car l'efficacité virologique est inférieure à celle de l'efavirenz (BI).

Enfin, si le traitement ARV doit comprendre des IP/r, la rifampicine est alors remplacée par la rifabutine qui présente une interaction plus faible, à condition d'adapter la dose de rifabutine (150 mg/j) et les dosages de rifabutine peuvent aider à adapter la posologie. L'émergence de résistance aux rifamycines a été décrite lorsque la posologie de rifabutine est trop basse, la posologie minimale ne doit pas se situer en dessous de 150 mgx3/semaine. La surveillance des effets indésirables en particulier des uvéites est impérative.

La rifabutine présente moins d'interactions avec les INNTI et peut être co-administrée avec l'efavirenz et la nevirapine mais l'intérêt de ces combinaisons est limité et n'est pas bien évalué (CIII) [17-26].

### Diagnostic et traitement de la tuberculose latente

Le diagnostic de tuberculose latente repose classiquement soit sur l>IDR soit sur les tests de production d'interféron ou IGRAs (T-SPOT. TBR ou Quanti FERON-TB Gold ITR) [27,28]. Les IGRAs ont l'avantage de ne pas nécessiter de deuxième consultation et d'être plus spécifiques de *M. tuberculosis*.

Lors de la prise en charge initiale d'un patient infecté par le VIH, la recherche d'une tuberculose latente doit donc se faire par la réalisation d'un test IGRA quel qu'il soit (AII). Les tests IGRAs sont désormais pris en charge par l'Assurance Maladie.

**En cas de positivité**, la recherche d'une tuberculose maladie doit être réalisée par l'interrogatoire, l'examen clinique et une imagerie thoracique systématique (radiographie, voire tomographie), quel que soit le niveau de CD4, en particulier chez les migrants de zone à forte prévalence [29]. En absence d'arguments pour une tuberculose maladie, le traitement de l'infection latente doit être envisagé et ce quel que soit le taux de CD4 (à l'exclusion de ceux ayant un antécédent de tuberculose maladie préalablement correctement traitée (BII)).

**En cas de test IGRA négatif** chez un sujet avec des CD4 < 150/mm<sup>3</sup>, il est conseillé de réaliser un deuxième test (T-SPOT. TBR si Quanti FERON-TB Gold ITR négatif et inversement).

**En cas de test indéterminé**, il est conseillé de faire le test IGRA qui n'a pas été réalisé en première intention (T-SPOT. TBR si Quanti FERON-TB Gold ITR et inversement).

Il n'existe à ce jour, aucune donnée sur l'apport du Quantiferon-Plus® dans ce dépistage.

Le traitement de la tuberculose latente est résumé dans le tableau 1 (pages 8-9). La monothérapie par rifampicine (4 mois) peut également être envisagée en cas d'intolérance à l'isoniazide (BII). En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser la bithérapie par rifampicine + pyrazinamide compte tenu d'un trop grand risque de toxicité hépatique (AI).

**Tableau 2. Traitement antituberculeux chez les PVVIH**

Tuberculose : durée totale de traitement 6 mois (hors atteinte osseuse et neurologique)		
Phase « d'induction » : 2 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j Ethambutol 15-20 mg/kg/j Pyrazinamide 25-30 mg/kg/j	<u>Corticothérapie d'emblée en cas d'atteinte neuroméningée symptomatique (à discuter en cas d'atteinte péricardique)</u>
Phase de « consolidation » : 4 mois	Isoniazide 4-5 mg/kg/j Rifampicine 10 mg/kg/j	<b>Prednisone 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines puis décroissance progressive sur 4 semaines</b>
Tuberculose osseuse et neurologique : durée totale de traitement 9-12 mois.		

**Tableau 3. Choix du troisième médicament antirétroviral en fonction de l'utilisation ou non de la rifampicine**

Antituberculeux	Traitement antirétroviral
<u>Choix préférentiel :</u> Rifampicine (10 mg/kg/j)	Efavirenz 600 mg/j (AI) Raltegravir : 400 mg x 2/jour (AII) Dolutegravir : 50 mgX2/j (AI)
<u>Alternatives</u> Rifabutine 150 mg/j	Darunavir/r (AII)

## Infections à *Mycobacterium avium*

Ces infections sont devenues exceptionnelles depuis quelques années.

### Traitement curatif

Il repose actuellement sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j) (AI). La rifabutine n'est plus indispensable : elle protégeait contre l'émergence de résistance et améliorait la survie avant l'ère des antirétroviraux actifs, mais elle expose à des interactions médicamenteuses et à des effets indésirables. En cas de résistance aux macrolides, il est recommandé d'associer un traitement par rifabutine, éthambutol, amikacine (15 mg/kg/j) et moxifloxacine (400 mg/j) (BIII).

Les conditions d'arrêt du traitement sont précisées dans le tableau 1.

### Prophylaxie primaire

Celle-ci (azithromycine) n'est plus recommandée chez les patients profondément immunodéprimés pour lesquels l'initiation précoce du traitement antirétroviral est la meilleure prévention. Une surveillance rapprochée doit permettre de débiter précocement une thérapie curative dès positivité de l'hémoculture (réalisée systématiquement à moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup> lors de la prise en charge initiale).

## Infections bactériennes (hors mycobactérioses)

### Infections bactériennes invasives

Malgré une baisse d'incidence due aux thérapeutiques antirétrovirales et aux programmes vaccinaux anti-pneumococciques, la survenue d'infections bactériennes invasives reste encore



significativement plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale. Dans les pays développés, *Streptococcus pneumoniae* est le premier agent étiologique et la pneumonie est la situation la plus fréquente. Dans les pays en développement, les salmonelloses sont également fréquentes.

Le risque d'infection invasive à pneumocoque est 35 à 40 fois plus élevé chez les PVVIH (contre 100 fois à l'ère pré-antirétrovirale et pré-vaccinale).

### **Pneumonies bactériennes**

*Streptococcus pneumoniae* est le premier agent étiologique des pneumonies bactériennes. L'incidence des pneumonies bactériennes a proportionnellement moins diminué que celle des IO classiques chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace. Outre l'âge excédant 65 ans et le stade Sida, les facteurs de risque majeurs sont les addictions tabagique, alcoolique et aux drogues intraveineuses. Le tabagisme actif multiplie par 2 à 3 le risque de développer une pneumonie chez les PVVIH sous traitement antirétroviral. L'arrêt du tabac est corrélé à une diminution du risque de pneumonie bactérienne.

*H. influenzae* (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les pneumopathies atypiques sont plus rares.

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes. Le risque de développer une légionellose n'est pas plus élevé chez les PVVIH.

### **Traitement curatif**

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *H. influenzae*. En cas de pneumopathie peu sévère, on propose en première intention un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (3 g/jour). Une hospitalisation est recommandée en cas de pneumopathie sévère ou chez les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, compte tenu du risque de surmortalité. Dans ce cas, l'antibiothérapie associe une bêta-lactamine (amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone) à un macrolide afin de prendre en compte une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones, en particulier antipneumococciques, doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de retarder le diagnostic d'une éventuelle tuberculose. Une réévaluation à 48-72 heures est nécessaire et peut permettre de cibler l'antibiothérapie sur le microorganisme identifié.

### **Prévention**

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif, l'arrêt du tabac, qui a démontré son efficacité en termes de réduction du risque de pneumonies chez les PVVIH, est vivement conseillé. La vaccination antipneumococcique (schéma associant une dose de vaccin conjugué 13-valences puis une dose de vaccin polysaccharidique 23-valences au moins 2 mois plus tard) est recommandée chez tous les patients ayant un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, de même que la vaccination antigrippale annuelle (cf. paragraphe « Vaccinations ») [39-43].

### **Infections digestives**

Les principaux pathogènes digestifs sont salmonelles, *Campylobacter*, *Shigella* et *Yersinia*.

Les patients infectés par le VIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale. Les salmonelloses Typhiques (ST) incluent *Salmonella enterica* serotypes *Typhi*, *Paratyphi A*, *Paratyphi B* et *Paratyphi C*. Les Salmonelloses non Typhiques (SNT) sont le plus souvent causées par les serotypes *S. enteritidis* et *S. typhimurium* [44]. En Afrique, plus de 95 % des patients adultes présentant une SNT invasive sont infectés par le VIH et *Salmonella* est la 1<sup>ère</sup> cause de bactériémie chez les patients infectés par le VIH [44,45].

L'infection est généralement symptomatique avec schématiquement trois présentations :

- la gastroentérite simple ;
- un syndrome diarrhéique chronique dysentérique fébrile associé à une altération de l'état général ;
- une bactériémie sévère parfois sans signes digestifs (en particulier sur un terrain très immunodéprimé)

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extra-digestifs.



Pour la shigellose, des épidémies par transmission sexuelle parmi les hommes ayant des relations avec les hommes (HSH) ont été rapportées [46].

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour salmonelles, shigelloses et *Yersinia*, et les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*. Néanmoins, une résistance croissante aux fluoroquinolones est rapportée pour salmonelles et shigelles [45,47,48]. Ceci rend impératif la réalisation d'un antibiogramme, particulièrement chez les PVVIH originaires de, résidents ou ayant voyagé en Afrique et en Asie. Des résistances également croissantes sont rapportées vis-à-vis de la ceftriaxone, du cotrimoxazole et de l'azithromycine.

### **Prévention primaire**

Une antibioprofylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter des antibiotiques (fluoroquinolones ou azithromycine en particulier) à prendre de façon empirique pendant 5 jours, en cas de diarrhée fébrile durant plus de 48 heures. Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace pour la prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles mais ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence de résistance.

### **Prévention de l'exposition**

Le risque d'infection bactérienne à transmission oro-fécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en développement. Les conseils d'hygiène habituels liés à l'eau doivent être rappelés.

### ***Clostridium difficile***

Avant l'ère des antirétroviraux, la prévalence estimée des infections à *C. difficile* était de 3 à 4.1 %. Dans une large étude multicentrique de cohorte menée entre 1992 et 2002, l'incidence des diarrhées à *C. difficile* était estimée à 4.12/1000 personnes/an avec une incidence à 9.89/1000 personnes/an dans le sous-groupe Sida [49]. *C. difficile* peut donc être retrouvé comme cause de diarrhée chez les sujets infectés par le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente. Le traitement du premier épisode de colite à *C. difficile* non sévère repose sur l'administration du metronidazole 500 mg 3 fois/jour durant 10 jours. Si l'infection est d'emblée sévère ou s'il s'agit d'une récurrence après le premier épisode, le métronidazole n'est pas conseillé et le traitement repose sur l'utilisation de la vancomycine buvable à la dose de 125mg ou 500 mg 4 fois/jour ou de la fidaxomicine 200 mg 2 fois/jour durant 10 jours [50,51].

### **Bartonelloses**

La prévalence des infections à *Bartonella* chez les patients porteurs d'une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée est probablement sous-estimée. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselae*, bacille à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. Le tableau le plus caractéristique est celui d'angiomatose bacillaire liée à *B. henselae*, associant une fièvre prolongée et des lésions cutanées papulo-nodulaires rouges violacées. Des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (adénopathie, lésions cutanées) pouvant traduire des pathologies telles que la péliose hépatique ou l'endocardite. Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression très avancée ( $CD4 < 50/mm^3$ ). Le diagnostic repose sur la culture (hémoculture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou les tissus et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont facilement traitables par des antibiotiques simples tels que les macrolides, l'azithromycine (*B. henselae*) ou la doxycycline (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire) [52].

### **Nocardioses**

Les infections à *Nocardia* sont rares et surviennent plus volontiers chez des usagers de drogues par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée ( $CD4 < 100/mm^3$ ) [53]. Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité in vitro à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi imipenem, C3G, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique, variant en fonction de l'espèce), le traitement doit être prolongé plusieurs mois ; la mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement. La prophylaxie par le cotrimoxazole pourrait limiter le risque de survenue chez les sujets très immunodéprimés. Cependant, des données issues

d'une étude européenne rassemblant des cas de nocardiose après transplantation d'organe solide a démontré l'inefficacité du cotrimoxazole faible dose dans la prévention de cette infection [54].

### **Infections à *Rhodococcus equi***

*R. equi* est un bacille à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé, notamment infecté par le VIH, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extra-pulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (glycopeptides, imipenem, rifampicine et/ou quinolones).

## **Infections à cytomégalovirus (CMV)**

### **Traitements curatifs**

#### **Rétinites à CMV**

Dans un essai contrôlé, randomisé, concernant le traitement d'induction des rétinites, le valganciclovir (900 mg x 2/j par voie orale) a prouvé sa non infériorité par rapport au ganciclovir intraveineux. A noter, qu'aucun patient présentant une rétinite proche de la fovéa n'était inclus dans cette étude.

Le ganciclovir et le foscarnet, tous deux par voie veineuse, ont également montré leur efficacité dans cette indication, mais leurs toxicités respectives en limitent l'utilisation. Les traitements locaux, par injection intra-vitréenne de ganciclovir ou de mise en place d'implant vitréen diffusant du ganciclovir, n'ont actuellement plus de place dans le traitement des rétinites, à l'exception peut-être des atteintes centrales à risque fonctionnel imminent. Le cidofovir au profil de tolérance mauvais n'est plus à utiliser.

La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de la rétinite sous ce traitement, puisqu'il améliore à lui seul la rétinite.

Le traitement d'induction de première intention d'une rétinite périphérique à CMV repose donc sur le valganciclovir 900 mg x 2/j par voie orale pendant 3 semaines (AI) en accord avec l'AMM de ce médicament. Il doit être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Le ganciclovir intraveineux n'est réservé qu'aux patients présentant des troubles rendant l'absorption digestive aléatoire. En cas d'atteinte centrale de la rétine ou de foyer étendu, il n'est pas possible de recommander un traitement par rapport aux autres. Le choix se fera parmi le valganciclovir (hors AMM), le ganciclovir IV (5 mg/kg x 2/j) (AMM) ou le foscarnet (90 mg/kg x 2/j) (AMM) (CIII). Des injections intra-vitréennes de ganciclovir peuvent se discuter (hors AMM) (CIII). Celles-ci doivent systématiquement être associées à un traitement par valganciclovir (900 mg x2/j) ou ganciclovir IV (5 mg/kg x2/j) pour éviter la survenue de manifestations controlatérales.

#### **Autres types d'atteintes**

Les atteintes peuvent être digestives, neurologiques centrales ou pulmonaires.

- En cas d'atteinte digestive : le traitement repose sur le ganciclovir (AMM) ou le foscarnet (AMM) (AI). Un traitement par valganciclovir (900 mg x 2/j) peut être discuté en cas d'atteinte modérée (prescription hors AMM), sans trouble digestif pouvant impacter sur l'absorption médicamenteuse. (CIII)
- En cas d'atteinte neurologique centrale : une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est recommandée (AMM), sans que l'intérêt de cette bithérapie ne soit formellement prouvé (CIII). La mise en route d'un traitement anti-rétroviral est primordiale, après la mise en route d'un traitement spécifique et dans un délai de 15 jours sous réserve d'une bonne évolution de l'encéphalite.
- En cas d'atteinte pulmonaire, un traitement par ganciclovir ou foscarnet IV initial avec relai possible par valganciclovir oral quand la situation clinique s'est largement améliorée est recommandé (CIII) pour une durée totale de trois semaines.

## Traitements préventifs

### **Prophylaxie secondaire des rétinites à CMV**

Il est recommandé de poursuivre un traitement d'entretien par valganciclovir (AMM pour cette indication), à la posologie de 900 mg/j en une prise (BII). Ce traitement doit être poursuivi tant que les CD4 ne sont pas remontés au-dessus de  $100/\text{mm}^3$  pendant 3 mois. Au-delà, et sous réserve que l'évolution favorable de la rétinite est confirmée par un examen ophtalmologique et que le PCR CMV plasmatique est négative, ce traitement peut être interrompu. (BII) La surveillance ophtalmologique doit être régulière, initialement trimestrielle puis d'autant plus espacée que l'immunité se restaure (CIII).

### **Prophylaxie secondaire des autres localisations**

L'indication d'une prophylaxie est à discuter au cas par cas (CIII).

### **Prévention primaire**

Les patients séropositifs pour le VIH doivent bénéficier dès le diagnostic d'une recherche d'anticorps anti-CMV. Si cette recherche est négative, une sérologie anti-CMV doit être réalisée une fois par an, au moins tant que les CD4 sont inférieurs à  $200/\text{mm}^3$  (AIII). La positivité de la sérologie implique la réalisation d'une PCR CMV avant l'initiation du traitement antirétroviral si les CD4 sont inférieurs à  $100/\text{mm}^3$  et celle d'un fond d'œil.

Il n'y a pas d'indication à débiter une chimioprophylaxie spécifique anti-CMV chez les patients dont les CD4 sont inférieurs à  $100/\text{mm}^3$  et la PCR CMV plasmatique est négative. La prévention repose alors sur la mise en route d'un traitement anti-rétroviral. Il convient cependant d'informer les patients sur la valeur d'alerte de troubles visuels devant amener à une consultation immédiate et sur l'importance de réaliser un examen du fond d'œil tous les 1 à 3 mois tant que la numération des CD4 reste inférieure à  $100/\text{mm}^3$  (CIII).

Un traitement préemptif chez les patients ayant des  $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$  et une PCR CMV faiblement positive ( $< 1000$  copies / $\text{mm}^3$ ) en l'absence d'anomalie du fond d'œil n'est pas indiqué car un tel traitement n'a pas fait la preuve de son utilité<sup>2</sup> (BI). Par contre une PCR  $> 1000/\text{mm}^3$  doit faire débiter un traitement préemptif par valganciclovir 900 mg x 2/j car cette PCR prédit la survenue d'une atteinte d'organe à CMV (BII). Ce traitement sera poursuivi une semaine après la négativation de la charge virale CMV contrôlée de façon hebdomadaire [55-58].

## Infections à Herpes Simplex Virus (HSV)

### Traitements curatifs

Le traitement curatif d'un épisode d'herpès génital repose sur le valaciclovir 1 000 mg deux fois par jour pendant 7 à 10 jours (AI). Pour les formes sévères (extensives ou progressant malgré le traitement oral), un traitement par aciclovir 5 mg/kg/8 h IV est préféré sans qu'aucune étude ne valide cette attitude (AMM) (BIII). Un relais per os par valaciclovir peut être envisagé après amélioration des symptômes. En cas d'atteinte viscérale, le traitement repose sur l'aciclovir IV 10 mg/kg/8 heures pendant 14 jours, voire 21 jours en cas d'atteinte encéphalitique (AMM).

Le traitement des infections à HSV résistant à l'aciclovir repose sur le foscarnet à la posologie de 90 mg/kg x 2/j pendant 10 jours en cas d'atteinte cutanée, 15 jours en cas d'atteinte viscérale (AMM) (BIII).

### Traitements préventifs

#### **Prophylaxie secondaire**

Le valaciclovir a prouvé son efficacité dans la prévention des récurrences cliniques d'herpès génital (AMM). Il est aussi efficace que l'aciclovir mais de prise plus aisée. Par contre, ce traitement ne permet pas de diminuer le nombre de réactivations non symptomatiques avec le risque de transmission qui s'y associe. Un traitement au long cours par aciclovir ne diminue également pas le risque de transmission du VIH chez les patients avec herpès génital. Enfin, l'utilisation d'aciclovir par voie orale est associée à un risque de résistance plus élevé chez les PVVIH (5 %) que chez les patients non infectés par le VIH (0,18 %), et ce d'autant plus que les CD4 sont bas.

Par conséquent, une prophylaxie secondaire par valaciclovir n'est indiquée qu'en cas de récurrences fréquentes (> 4 à 6/an), de lésions extensives chez les patients très immunodéprimés (< 100 CD4/mm<sup>3</sup>) ou de lésions chroniques (A1). Cette prescription se fera à la posologie de 500 mg x 2/j (AMM). Du fait du risque d'apparition de résistance, elle doit être réévaluée tous les 6 mois par un arrêt probatoire [59,60].

### **Prophylaxie primaire**

Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée.

## **Infections à Virus Varicelle Zona (VZV)**

### **Traitements curatifs**

Il n'existe pas d'essai contrôlé dans les infections à VZV chez les PVVIH.

En cas de varicelle, le traitement repose, en l'absence d'AMM, sur du valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours chez l'adulte en cas d'infection sans atteinte viscérale et lorsque les CD4 sont supérieurs à 200 mm<sup>3</sup> (BIII). En cas d'atteinte viscérale, que ce soit en primo-infection ou en récurrence, le traitement repose sur l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg/8 h (AMM) voire 15 mg/kg/8 h en cas d'encéphalite. La durée de traitement varie selon l'organe atteint : 14 jours en cas d'atteinte pulmonaire, 21 jours en cas d'atteinte cérébrale (CIII). Pour les patients fortement immunodéprimés (CD4 < 200 mm<sup>3</sup>) avec atteinte cutanée sans atteinte viscérale, il semble préférable d'utiliser l'aciclovir IV à la posologie de 10 mg/kg/8 h (AMM) plutôt que le valaciclovir sans que cette attitude n'ait été évaluée (BIII). Le relais peut être fait par valaciclovir per os dès que l'état clinique est amélioré.

Le traitement du zona repose sur le valaciclovir, 1 g x 3/j pendant 7 à 10 jours (hors AMM) chez l'immunodéprimé (BIII). En cas d'atteinte cutanée disséminée ou particulièrement sévère, un traitement par aciclovir IV est préféré (10 mg/kg/8 h) avec relais per os dès amélioration clinique (AMM) (BIII).

### **Traitements préventifs**

#### **Prophylaxie secondaire**

Aucun traitement prophylactique secondaire n'est recommandé quel que soit le taux de CD4 (CIII). La mise en route du traitement antirétroviral permet de diminuer l'incidence des récurrences.

#### **Prévention primaire**

L'attitude à adopter pour un patient non protégé vis-à-vis du VZV (sérologie contrôlée négative) chez qui un contage varicelleux est avéré n'est pas validée. L'utilisation des traitements par voie orale n'a pas été évaluée dans ce contexte. Les immunoglobulines spécifiques anti-VZV disponibles sous ATU ont une efficacité limitée à la diminution d'incidence des formes graves chez les patients immunodéprimés hors VIH, si elles sont administrées dans les 96 heures suivant le contage. Elles n'ont pas été évaluées dans le contexte spécifique de l'infection VIH.

En cas de contage varicelleux chez un sujet non protégé, on peut proposer :

- une simple surveillance clinique, avec mise en route d'un traitement précoce par valaciclovir en cas d'apparition de symptômes évocateurs chez un sujet peu ou pas immunodéprimé (CD4 > 200/mm<sup>3</sup>) (CIII) (hors AMM) ;
- chez un sujet immunodéprimé (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), demande en urgence d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect, ATU nominative) auprès de l'ANSM, pour injection intraveineuse dans les 96 heures post-contage (CIII). La posologie recommandée varie de 5 à 25 UI/kg. En cas d'insuffisance rénale on privilégiera les posologies les plus basses (5 à 10 UI/kg). En cas de contage massif (exposition prolongée) et en l'absence d'insuffisance rénale, les posologies les plus hautes seront préférées (15 à 25 UI/kg) [61].

La place du vaccin anti-VZV sera discutée dans la section « Vaccinations ».

## Leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) : infection à JC virus

### Traitements curatifs

Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique spécifique du JC virus ayant fait la preuve de son efficacité. L'aracytine est inefficace et toxique. Le cidofovir est à proscrire définitivement du fait de son inefficacité et d'une toxicité. Sa forme orale, le brincidofovir (CMX001), n'a pas confirmé les espoirs qu'il avait suscité dans cette indication et n'est plus disponible pour un usage compassionnel. Un essai contrôlé (US clinical trials NCT00746941) a tenté d'évaluer la méfloquine, molécule à bonne pénétration cérébrale ayant une action *in vitro* sur le JC virus, mais cet essai n'est pas allé à son terme du fait d'une inutilité manifeste de cette molécule dans cette indication. Enfin, l'intérêt théorique des inhibiteurs des récepteurs 5HT2a de la sérotonine comme la mirtazapine ou la risperidone, n'a pas été évalué par un essai contrôlé et n'est pas confirmé dans une large étude rétrospective ; aucune autre étude n'est pour l'instant envisagée.

Seule la mise en route précoce d'un traitement antirétroviral a montré son efficacité dans cette indication. L'objectif de cette stratégie est de restaurer dans les meilleurs délais une réponse immunitaire capable de contrôler la réplication intracérébrale du virus JC mais ses modalités restent débattues. Les associations recommandées actuellement en première ligne incluant des molécules récentes doivent être utilisées de préférence à celles basées sur des antirétroviraux à score élevé de pénétration intracérébrale qui ne sont aucunement justifiées sur le plan théorique dans cette indication. Ainsi que l'a suggéré une étude non comparative de pentathérapie incluant de l'enfuvirtide montrant une survie à un an de 75 % significativement supérieure à ce qui était habituellement observé antérieurement avec une trithérapie classique, les stratégies d'intensification du traitement antirétroviral peuvent être envisagées mais exposeraient pour certains à un risque accru d'IRIS. De telles formes inflammatoires surviennent dans environ 15 % des cas, inaugurant parfois la LEMP dans les semaines suivant l'introduction ou la reprise d'un traitement antirétroviral. Elles sont rarement fatales et l'utilisation des corticoïdes est donc à réserver aux formes à risque d'engagement cérébral (CIII). D'autres stratégies d'immuno-intervention comme l'utilisation de l'IL-7 (ATU nominative) sont en cours d'évaluation.

Le traitement de la LEMP repose donc sur la mise en route le plus rapidement possible d'un traitement antirétroviral efficace (BII), renforcé par un inhibiteur de l'intégrase ou l'enfuvirtide [62-65].

### Traitements préventifs

Le seul traitement préventif, que ce soit en prévention primaire ou en prophylaxie secondaire, est le traitement antirétroviral efficace.

## Encéphalite VIH

Le diagnostic d'encéphalite à VIH est un diagnostic neuropathologique caractérisé par un pattern lésionnel caractéristique (nodules microgliaux avec cellules géantes multinucléées contenant de nombreux virions VIH) qui le plus souvent se présente cliniquement comme un syndrome démentiel de type sous-cortical d'évolution subaiguë associé à une réaction méningée de type lymphocytaire .

En 2018 dans les pays développés, ces formes se rencontrent essentiellement chez des patients ne recevant pas de traitement ARV efficace (soit parce que naïf ignorant leur statut VIH, soit en échec thérapeutique consécutivement le plus souvent à une spirale de défaut d'observance et d'émergence progressive de troubles neurocognitifs. Habituellement, la charge virale VIH est élevée à des niveaux comparables dans le plasma et le LCR.

D'un point de vue thérapeutique, rien n'est codifié hormis bien sûr de tenir compte des profils de résistance (actuels et dans la mesure du possible antérieurs) dans les 2 compartiments. Dans de tels cas, on a souvent tendance à proposer des schémas historiquement réputés neuroactifs (type zidovudine, névirapine et indinavir/ritonavir), mais le niveau de preuve est médiocre et les profils de résistance dans les deux compartiments (plasma et LCR) ne permettent pas toujours ce type de prescriptions. Des schémas plus simples et plus actuels pourraient s'avérer d'efficacité équivalente, ce d'autant que la barrière hémato-encéphalique est dans cette situation altérée et probablement assez permissive au passage de la plupart des ARV. L'évolution clinique reste liée à la charge lésionnelle pré-thérapeutique et notamment à l'atrophie cortico-sous-corticale qui témoigne de la perte neuronale. En général, le ralentissement idéomoteur est le symptôme cognitif qui répond le mieux au traitement,



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

alors que le syndrome dyséxécutif et les troubles de la mémoire ne s'améliorent que partiellement. Un accompagnement pour gérer l'observance thérapeutique et organiser la vie quotidienne est souvent indispensable au décours d'un tel épisode pour éviter une rechute.

La meilleure approche reste préventive : dépistage avec sérologie VIH devant l'apparition de troubles neurocognitifs quel que soit l'âge, soutien à l'observance.

**Tableau 4. Traitements des infections à CMV, HSV et VZV chez les PVVIH**

<b>Virus</b>	<b>Traitement curatif</b>	<b>Traitement préventif</b>
CMV	Rétinite : Valganciclovir 900 mg x 2/j per os pendant 3 semaines Atteintes digestives : – Ganciclovir IV, 5 mg/kg x 2/j – Relais par valganciclovir 900 mg x 2/j pour 3 semaines au total, voire traitement oral d'emblée si peu de troubles digestifs Atteintes neurologiques : ganciclovir + foscavir IV 3 semaines	Cf. tableau 1
HSV	Herpès cutanéomuqueux simple : valaciclovir 1 g x 2/j, 7 à 10 j Herpès cutanéomuqueux grave ou extensif : aciclovir 5 mg/kg/8 h IV puis relais per os dès amélioration Atteinte viscérale : aciclovir 10 mg/kg/8 h x IV 14 à 21 j (21 jours pour encéphalite)	Pas de prophylaxie primaire Prophylaxie secondaire : valaciclovir 500 mg x 2/j seulement si épisodes multirécidivants et réévaluation tous les 6 mois
VZV	Varicelle : – Peu sévère et patient peu immunodéprimé : valaciclovir 1 g x 3/j pendant 10 jours – Forme sévère et/ou patient très immunodéprimé : aciclovir 10 mg/kg/8 heures IV initialement puis relais per os Forme viscérale : 10 à 15 (encéphalite) mg/kg/8 h IV x 14 à 21 jours Zona : <i>idem</i> varicelle	Pas de prophylaxie primaire Pas de prophylaxie secondaire

## Grippe

### Traitement curatif

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande une utilisation ciblée des inhibiteurs de neuraminidase, quels que soient les antécédents vaccinaux, dans les situations suivantes [66] :

- En traitement curatif chez les patients infectés par le VIH de 1 an et plus, symptomatiques durant la période de circulation des virus de la grippe saisonnière définie par les réseaux de surveillance. En effet, les personnes infectées par le VIH, quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique, sont ciblées par la vaccination et considérées comme à risque de complications. De plus, cette recommandation vaut sans attendre les résultats des examens virologiques de façon à écourter le délai de mise sous traitement. Cette recommandation est valable en cas de grossesse chez les patientes infectées par le VIH. L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test de confirmation virologique. Les deux inhibiteurs de la neuraminidase disponibles sont l'oseltamivir (1 gélule à 75 mg 2 fois/jour chez l'adulte) ou le zanamivir (2 inhalations de 5 mg deux fois/jour chez l'adulte) pour une durée de 5 jours.
- En traitement préemptif à doses curatives chez des personnes infectées par le VIH encore asymptomatiques mais jugées à risque élevé de complications grippales par le médecin, après ou en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Les contacts étroits, liés à une transmission de type gouttelettes, sont définis comme les personnes partageant le même



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

lieu de vie que le cas index (par exemple famille, conjoint, même chambre d'hôpital). Le contact direct en face à face correspond à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement, d'une discussion. Dans cette situation d'extension des indications de prescription de l'oseltamivir, la sensibilité des souches virales aux antiviraux mérite d'être régulièrement surveillée par des prélèvements virologiques.

Les cas traités en ambulatoire justifient une surveillance pour s'assurer de l'absence d'aggravation dans les 48 heures suivant la consultation.

Un tableau clinique atypique ou sévère justifie un recours hospitalier rapide pour la réalisation d'examen complémentaires (dont un prélèvement naso-pharyngé, pour affirmer ou infirmer le diagnostic de grippe), l'évaluation de la gravité, la mise en route d'un traitement antiviral spécifique et la recherche d'une complication ou d'une affection non grippale. Un traitement curatif plus long (10 jours) peut être justifié au cours des formes sévères et chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 200/mm^3$ ).

Une suspicion de pneumonie doit impérativement amener à la réalisation rapide d'une radiographie pulmonaire. Chez les patients avec un diagnostic possible de grippe, l'antibiothérapie est indiquée en cas de complication bactérienne suspectée ou prouvée, notamment des voies respiratoires hautes ou basses. Dans cette situation, le choix de l'antibiothérapie prendra en compte l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires à la grippe saisonnière (*S. pneumoniae* et importance croissante de *S. aureus*) et reposera essentiellement, en première intention, sur la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique. L'alternative d'une fluoroquinolone antipneumococcique doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de négativer sans la traiter une tuberculose et doit être par conséquent réservée à l'intolérance vraie aux beta-lactamines. Une prise en charge hospitalière est impérative devant un tableau grave d'emblée ou d'évolution défavorable sous antibiothérapie de première intention (réévaluation systématique sous 48 heures après l'initiation du traitement).

### **Prophylaxie (en dehors du vaccin)**

En dehors des classiques recommandations comportementales et d'hygiène, il est recommandé par le HCSP pour les PVVIH non vaccinés vis-à-vis des virus grippaux, un traitement prophylactique en postexposition par les inhibiteurs de neuraminidase chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe. La posologie prophylactique d'oseltamivir est 1 gélule à 75 mg/jour chez l'adulte; celle de zanamivir est de 2 inhalations de 5 mg une fois/jour chez l'adulte durant 10 jours.

Le vaccin antigrippal est recommandé chez tous les PVVIH (cf. paragraphe « Vaccinations » du présent chapitre).

## **Infections fongiques**

### **Cryptococcose**

#### **Traitement curatif**

Le traitement se déroule en trois phases ; une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

#### **Traitement d'induction**

La prise en charge d'une cryptococcose chez un patient infecté par le VIH nécessite la réalisation d'un bilan d'extension, comprenant une hémoculture, une ponction lombaire, une culture d'urine et un scanner thoracique. En cas de méningite, la mesure de la pression d'ouverture du LCR ainsi que la réalisation d'une imagerie cérébrale idéalement par résonance magnétique nucléaire sont recommandées.

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus ou titre antigénique dans le sérum  $> 1/512$ ) repose sur l'amphotéricine B liposomale IV à la posologie de 3 mg/kg/j pendant au minimum une semaine jusqu'à négativation des cultures initiales, associée à la flucytosine (5FC) per os à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) avec surveillance hématologique et hépatique (AI). La forme intra veineuse de flucytosine peut être utilisée en cas d'impossibilité d'administration orale. La mortalité est diminuée

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

chez les patients traités par bithérapie AmB déoxycholate-5FC en comparaison à ceux traités par monothérapie [67-70].

Sur la base des données de l'essai ACTA (MRC/ANRS) obtenues chez des patients avec atteinte méningée en Afrique, un traitement raccourci à 7 jours par amphotéricine B + flucytosine relayé par le fluconazole à 1200 mg/j ou une bithérapie orale pendant deux semaines (fluconazole 1200 mg/j et flucytosine) est désormais recommandé par l'OMS en traitement d'induction [71]. L'amphotéricine B liposomale est mieux tolérée que l'amphotéricine B déoxycholate, mais pas plus efficace dans la méningite à cryptocoque associée à l'infection par le VIH. Il convient de toujours rechercher une hypertension intracrânienne objectivée par une mesure de la pression d'ouverture du LCR supérieure à 25 cmH<sub>2</sub>O. Présente dans 60 % des cas où la mesure est effectuée, elle est responsable de 90 % des décès pendant les deux premières semaines et 60 % entre la 3<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> semaine. Le traitement repose alors sur les ponctions lombaires (PL) évacuatrices 2 à 3 fois /semaine, voire quotidiennes (20 à 30 mL) pour obtenir une pression inférieure à 20 cmH<sub>2</sub>O. Une seule PL soustractive peut suffire à améliorer le pronostic et d'envisager une dérivation en cas d'échec [72]. Même en cas de pression d'ouverture normale au diagnostic, elle devra être contrôlée au moins à 7 et 14 jours pour rechercher une hyperpression apparaissant de manière retardée. Les corticostéroïdes ou le mannitol ne sont pas recommandés. La corticothérapie n'a pas apporté de bénéfice mais des effets secondaires dans un essai randomisé récent [73].

En l'absence de pré exposition au fluconazole, les CMI du cryptocoque à la flucytosine et au fluconazole n'ont pas d'impact sur l'évolution clinique.

Enfin, un large essai (AmBition) testant le bénéfice de l'adjonction d'une dose de 10 mg/kg d'amphotéricine B liposomale à une bithérapie orale par fluconazole et flucytosine en comparaison à une bithérapie d'une semaine par amphotéricine B + flucytosine a débuté fin 2017.

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère (après avoir exclu une atteinte méningée), le fluconazole est utilisé en première intention (400 mg/j). Dans les pneumopathies graves ou en cas de charge fongique élevée (Ag sérique  $\geq 1/512$ ), le traitement doit être analogue à celui de l'atteinte méningée.

Il est recommandé de monitorer les concentrations de flucytosine par la mesure du pic en cas d'insuffisance rénale ou de cytopénie pré-existante.

L'introduction du traitement ARV doit être différé d'un délai d'au moins 4 semaines dans les cryptococcoses neuro-méningées, l'introduction précoce du traitement ARV étant associée à une surmortalité par syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS).

### Traitement de consolidation

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole per os (800 mg/j 2 semaines puis 400 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines (AI).

### **Prophylaxie secondaire**

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise (AI).

### **Prophylaxie primaire**

Il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

### **Dépistage de l'antigénémie cryptococcique**

Lors du diagnostic d'infection par le VIH, la mesure de l'antigène cryptococcique dans le sérum doit être réalisée systématiquement si la numération des CD4 est inférieure à 100/mm<sup>3</sup> avant de débuter un traitement antirétroviral. En cas de détection de l'antigénémie, le bilan mentionné ci-dessus sera réalisé et en l'absence de cryptococcose prouvée, un traitement par fluconazole (800 mg/j 14j, date à laquelle le traitement antirétroviral est introduit, puis 400 mg/j) sera initié jusqu'à restauration immunitaire (cf. tableau 1) [1].

## Infections à Candida

### **Traitement curatif**

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Le traitement de première ligne de la candidose oropharyngée repose sur le fluconazole à la posologie de 100 mg/j pendant 7 à 14 jours (AI). La formulation en comprimé muco-

adhésif du miconazole à appliquer sur la gencive une fois par jour ainsi que la solution orale d'itraconazole pendant 7 à 14 jours se sont également montrées efficaces et représentent une alternative possible (BI).

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg/j pendant 14 à 21 jours, éventuellement augmentée à 400 mg/j en cas d'échec clinique (AI). Il n'est pas nécessaire de pratiquer une endoscopie digestive si les patients ont une symptomatologie œsophagienne et des lésions de candidose oropharyngée. L'itraconazole, 200 mg/j en solution, est un traitement de deuxième intention (BI).

Dans les candidoses œsophagiennes ou oropharyngées réfractaires il est nécessaire de réaliser un prélèvement pour identifier l'espèce responsable et tester *in vitro* sa sensibilité au fluconazole. Peuvent être utilisés l'itraconazole en solution orale à jeun (200-600 mg/j) ou le posaconazole suspension et non la forme comprimés (100 mg X 2/j) à administrer avec un aliment gras (AII). Le voriconazole (CII) ou une echinocandine (AII) peuvent également être prescrits dans cette situation [74].

### **Prophylaxie secondaire**

La prévention la plus efficace des rechutes est la restauration immunitaire induite par le traitement antirétroviral. Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun.

## **Mycoses endémiques**

### **Histoplasmosse**

Les régions de forte endémie sont les USA (Ohio, Mississipi), les Caraïbes (Haïti, Antilles) et l'Amérique latine (dont la Guyane, où l'histoplasmosse est une des IO les plus fréquentes). Il existe plusieurs foyers en Afrique équatoriale et en Asie. Chez les PVVIH, l'infection à *Histoplasma capsulatum* est disséminée dans 95 % des cas et classante Sida.

#### Traitement d'attaque

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j et 5 mg/kg en cas d'infection du système nerveux central) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines, 6 semaines pour les formes neurologiques (AI). Un relais oral par itraconazole solution à jeun (à raison de 200 mg x 3/j pendant 3 j, puis 200 mg x 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué.

Dans les formes non sévères, la prescription d'itraconazole (même schéma) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 % des cas. La surveillance des concentrations sériques d'itraconazole est indispensable, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [75].

### **Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)**

Le traitement d'entretien par l'itraconazole (200 mg/j) peut être interrompu quand celui-ci est prescrit depuis au moins un an, que les patients sont traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois et que les CD4 sont > 150/mm<sup>3</sup> depuis au moins 6 mois.

### **Coccidioïdomycose**

*Coccidioides immitis* ou *posadasii* est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Près de 80 % des PVVIH atteints de coccidioïdomycose ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extra-pulmonaire qui est une infection classante du Sida.

#### **Traitement**

Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j, posaconazole (à 800 mg/j)), puis un traitement d'entretien. Le voriconazole peut être une option thérapeutique dans les formes réfractaires. Dans les atteintes pulmonaires diffuses ou les atteintes disséminées, on privilégie l'amphotéricine B liposomale jusqu'à amélioration, avec relais par un azolé.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (800 à 1 200 mg/j) à vie auquel certains associent de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : les ponctions lombaires peuvent être de quotidiennes à hebdomadaires. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires [76].

### **Paracoccidioïdomycose**

*Paracoccidioides brasiliensis* est endémique en Amérique du Sud et centrale à l'exception des Antilles et du Chili. La paracoccidioïdomycose reste cependant rare au cours de l'infection par le VIH

#### **Traitement**

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole à  $\geq 200$  mg/j.

### **Blastomycose**

*Blastomyces dermatitidis* est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum*. La blastomycose reste rare chez les PVVIH.

#### **Traitement**

Chez les PVVIH, l'amphotéricine B liposomale sera utilisée de première intention dans les formes sévères. Un relais est ensuite pris par itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

### **Pénicilliose**

*Talaromyces marneffeii* est un champignon endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH et est devenue la troisième infection opportuniste après la tuberculose et la cryptococcose dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20 % des PVVIH. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de l'ordre de 20 %.

#### **Traitement**

Le traitement recommandé chez les PVVIH est l'amphotéricine B liposomale pendant 15 jours puis itraconazole (200 mg 2 fois par jour) pendant 10 semaines [77]. Un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg/j) doit ensuite être institué. L'itraconazole s'est avéré efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *T. marneffeii* dans les zones d'endémie, mais n'est actuellement plus proposé.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

**Tableau 5. Résumé des principales interactions antirétroviraux/antifongiques [d'après [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)]**

Généralités : Les azolés sont des inhibiteurs puissants du CYP3A. Le fluconazole et le posaconazole sont éliminés principalement sous forme inchangée (pas ou peu d'effet des INNTI inducteurs enzymatiques et des IP/r ou ARV/c), l'itraconazole est métabolisé par le CYP3A (augmentation des concentrations avec IP/r ou ARV/c et diminution des concentrations lors de l'association avec les INNTI inducteurs) et le voriconazole par plusieurs CYP dont le CYP2C19, rendant le sens des interactions difficile à prévoir et pouvant nécessiter un suivi thérapeutique avec dosages. Aucune interaction n'est attendue avec le raltégravir ou le dolutégravir. La caspofungine n'a pas d'effet sur les CYP, peu d'interactions sont attendues.

Antifongiques	Antiviraux	Interactions
<b>AZOLES</b>		
Fluconazole	EFV NVP	Interaction peu probable Augmentation des conc de nevirapine (x2), concentrations de fluconazole inchangées
	Etravirine Rilpivirine IP/r et elvitegravir/c Maraviroc	Augmentation des concentrations d'etravirine Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adaptation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité de l'association et des effets indésirables est recommandé. Interaction peu probable Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
Itraconazole	Efavirenz Névirapine Etravirine rilpivirine IP/r et elvitegravir/c Maraviroc	Diminution des concentrations d'itraconazole Diminution des concentrations itraconazole Association non étudiée, augmentation possible des concentrations d'ETV et diminution des concentrations itraconazole Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adaptation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité et des effets indésirables est recommandé. Augmentation des concentrations d'itraconazole (ne pas dépasser 200 mg/j) Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
	Voriconazole	Efavirenz Névirapine Etravirine Rilpivirine
IP/r Elvitegravir/c Maraviroc		Association non recommandée due à une interaction complexe avec augmentation ou diminution des concentrations de voriconazole, surveillance renforcée pour l'efficacité et la tolérance, suivi thérapeutique avec dosages si association nécessaire Augmentation possible des concentrations de voriconazole Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

<b>Antifongiques</b>	<b>Antiviraux</b>	<b>Interactions</b>
Posaconazole	Efavirenz Névirapine Rilpivirine	Diminution des concentrations de posaconazole Augmentation possible des concentrations de nevirapine Augmentation des concentrations de rilpivirine. aucune adapttation de posologie n'est proposée, mais un suivi renforcé de l'efficacité et des effets indésirables est recommandé
	IP IP/r Elvitegravir/c Maraviroc	Augmentation des concentrations d'atazanavir non boosté ; Effet sur les IP/r peu important. Pas d'effet des IP/r sur les concentrations de posaconazole  Augmentation possible des conc de EVG et cobicistat (c) Augmentation des concentrations de maraviroc ; la posologie de 150 mg/j est recommandée
CASPOFUNGINE	Efavirenz, nevirapine, etravirine	Diminution des concentrations de caspofungine ; il est recommandé d'augmenter la posologie à 70 mg/j après une dose de charge de 70 mg
	Rilpivirine, IP/r, Elvitegravir/c , raltegravir, dolutegravir, maraviroc	Pas d'interaction attendue



## Parasitoses intestinales

En dehors de l'isosporose (ainsi que la strongyloïdose, la giardiose et l'amoebose qui ne sont pas considérées comme des infections opportunistes et qui se traitent comme chez l'immunocompétent) pour laquelle un traitement reconnu efficace est disponible, les autres parasitoses opportunistes ne disposent pas de traitement d'efficacité prouvée. Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements est souvent faible avec peu d'études, souvent anciennes, des effectifs modestes et des profils de patients hétérogènes. Seule la mise sous traitement antirétroviral apportera une sédation progressive et durable des symptômes (diarrhée principalement) par remontée de l'immunité. En dehors de l'isosporose, on ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire/secondaire en dehors des systèmes de filtration d'eau de haute performance, d'usage difficile au quotidien.

**Tableau 6. Principales parasitoses intestinales chez les PVVIH**

Parasitose	Traitement reconnu efficace (niveau de preuve)	Traitement possiblement/modérément efficace (niveau de preuve)	Commentaire
Cryptosporidiose	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nitazoxanide * ≥ 1 g x 2/jour (A1)</li> <li>- azithromycine, rifaximine** (C2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- * : ATU nominative</li> <li>- ** : études isolées, faibles effectifs, déficit immunitaire modéré</li> </ul>
microsporidiose - à Encephalitozoon intestinalis - à Enterocytozoon bieneusi	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- albendazole 400 mg x 2/j pendant 3 semaines (grade C2)</li> <li>- fumagilline *, ** 20 mg x 3/j pendant 14 jours (B1)</li> </ul>	<p>Délivrance dans le cadre d'un plan de gestion des risques</p> <p>** : risque de thrombopénie et neutropénie ; baisse des concentrations de tacrolimus</p>
Isosporose	Cotrimoxazole* 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1)</li> <li>- pyriméthamine à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour d'acide folinique) pendant 14 jours (C2)</li> </ul>	*traitement d'entretien par cotrimoxazole (160/800 mg x 3/semaine mais posologie croissante souvent nécessaire) tant que persiste le déficit immunitaire
Cyclosporose	Cotrimoxazole 160/800 mg x 4/j pendant 10 jours (A1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciprofloxacine (500 mg x 2/j pendant 7 jours, puis 500 mg x 3/semaine en entretien) (A1)</li> </ul>	

## Leishmaniose viscérale

### Traitement d'attaque

Il est recommandé d'utiliser en 1<sup>ère</sup> intention l'amphotéricine liposomale (B-II). Bien qu'imparfaitement définies, on peut préconiser les modalités d'utilisation suivantes:

- pour l'amphotéricine B liposomale: 10 administrations de 4 mg/kg (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38 – dose cumulée de 40 mg/kg) ;
- des doses cumulées plus faibles d'amphotéricine B (20-25 mg/kg) ont été utilisées avec succès en Inde mais les espèces (*L. donovani*) sont différentes de celles isolées en France (*L. infantum*) et les résultats ne sont donc pas forcément transposables;
- pour l'amphotéricine B déoxycholate: 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/ tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie ;
- l'antimoine n'est plus recommandé en première ligne car toxique et difficile à manier ; il peut être utile dans les formes réfractaires à l'amphotéricine B ; l'espèce *L. donovani* est fréquemment résistante à l'antimoine en Inde ;
- la miltéfosine a été peu évaluée au cours de l'infection par le VIH. Son efficacité a été surtout mise en évidence en Inde où l'on observe actuellement une sélection de souches de moindre sensibilité. Elle s'est avérée moins efficace que l'antimoine en Ethiopie où *L. donovani* est l'espèce majoritaire, mais permet d'obtenir une réponse dans certaines formes réfractaires en Europe ;
- les données sur l'utilisation de la pentamidine au cours de l'infection par le VIH sont rares.

### Traitement d'entretien

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression (A-II); il repose sur la prescription toutes les 3 semaines d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg). Cette prophylaxie lorsqu'elle est prolongée expose à un risque toxique important, essentiellement rénal, et le rapport bénéfice-risque doit être régulièrement réévalué. La pentamidine (2-4 mg/kg/j IM ou IV) est également recommandée par l'OMS mais n'a pas fait l'objet d'évaluations et la dose cumulée maximale tolérée n'est pas connue. Elle pourrait être utile en cas de rechutes fréquentes malgré une prophylaxie par amphotéricine B (C-III). Les données sur l'efficacité de la miltéfosine dans cette indication sont très limitées.

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données, il semble possible d'interrompre la prophylaxie si les CD4 sont > 200/mm<sup>3</sup> de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité (A-III). Des rechutes ont néanmoins été observées dans cette situation. La valeur prédictive négative de la recherche de leishmanie par PCR sur le sang paraît un élément décisionnel important.

Des formes chroniques réfractaires de leishmaniose viscérale associées à la persistance d'un déficit immunitaire profond malgré un bon contrôle de la charge virale VIH sont parfois observées. Leur prise en charge optimale n'est pas connue [79-81].

## Infections sexuellement transmissibles (IST)

### Syphilis

Le dépistage sérologique de la syphilis est recommandé au décours de toute exposition sexuelle à risque et de façon régulière (au minimum annuel) chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, afin de pouvoir les traiter à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (datant de moins de 1 an, qu'il s'agisse d'une forme primaire - génitale ou buccale - secondaire ou latente précoce) et syphilis tardive (sérologie positive datant de plus d'un an, ou absence d'antécédent syphilitique), regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis, et syphilis latente tardive. Le ou les partenaires doivent également être examinés dans la mesure du possible. L'infection par le VIH a peu d'impact sur la présentation clinique de la syphilis précoce, en dehors de la présence plus fréquente d'ulcères multiples dans la syphilis primaire et d'une fréquence plus élevée de chancres génitaux dans les syphilis secondaires (formes primo-secondaires).

L'absence de décroissance du titre du VDRL d'au moins un facteur 4 (c'est-à-dire au moins 2 dilutions ; ex 1/64 à 1/16) 6 mois après le traitement, ou l'apparition de signes cliniques spécifiques, doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou le plus souvent une nouvelle contamination. Il

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

est alors recommandé de renouveler le traitement, bien qu'il existe une incertitude sur la signification pronostique d'une réponse sérologique insatisfaisante. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés, compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests. Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir, ou d'une recherche de tréponèmes par PCR (hors nomenclature). En pratique, le traitement peut se justifier sur la clinique (approche syndromique) et les résultats d'examen ne doivent pas retarder le traitement.

La pratique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant une suspicion d'échec thérapeutique ou la présence de signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel) (AI). L'infection par le VIH ne justifie pas la réalisation systématique d'une PL devant toute syphilis secondaire. Pour certains, la pratique d'une PL est justifiée chez le PVVIH même asymptomatique en cas de taux de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup> et/ou un VDRL (RPR) > à 1/32 (BII). Il n'y a pas de consensus au cours de la syphilis tardive: ponction lombaire systématique ou surveillance rapprochée avec recommandation de réaliser un examen ophtalmologique (lampe à fente et fond d'œil) (AIII) et neurologique soigneux à la recherche de signes même frustes incitant alors à la réalisation de la ponction. L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques. Les arguments pour une neurosyphilis reposent sur la combinaison de signes cliniques et de paramètres biologiques dont :

- une hyperprotéïnorachie (difficile d'interprétation chez les PVVIH),
- une hypercytose (> 20 éléments/mm<sup>3</sup>)
- et/ou un VDRL positif (faible sensibilité, 30 %) (Cf. Tableau 7).

**Tableau 7. Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien**

TPHA	VDRL ou FTA abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis <sup>a</sup>
+	-	Cas douteux <sup>b</sup>
-	-	Pas de neurosyphilis

<sup>a</sup> Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

<sup>b</sup> Possible sérologies faussement négatives dans le LCR ; se baser sur la clinique, la cytorachie et la protéïnorachie.

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH et les différentes situations sont résumées dans le Tableau 8. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule de benzathine pénicilline G. Du point de vue de la tolérance, il n'y a pas d'intérêt à faire 2 injections de 1,2 x 10<sup>6</sup> U dans chaque fesse plutôt qu'une seule injection de 2,4 x 10<sup>6</sup> U dans une fesse (AI). Les macrolides, dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème (AI). La surveillance après traitement est d'autant plus importante que les recontaminations ne sont pas rares et le plus souvent asymptomatiques.

En cas d'absence de décroissance significative du titre du VDRL, le traitement recommandé est de 3 injections de benzathine pénicilline G de 2,4 x 10<sup>6</sup> U en IM à 7 jours d'intervalle.

Le traitement de la syphilis tardive est également résumé dans le tableau 8 et l'attitude dépend de la présence ou non d'une atteinte neurologique [85-86].

### **Infections à gonocoque**

Le diagnostic repose sur la PCR en général couplée à PCR *C. trachomatis*. Onze pour cent des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche, dans le contexte de rapports buccogénitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoque présent dans plus de 20 % des cas et le plus souvent asymptomatique (AII). On recherchera également un foyer anorectal. On insiste sur l'importance de réaliser une culture avec

antibiogramme du fait de la diffusion des résistances avec notamment l'apparition de résistances aux C3G.

Le traitement est résumé dans le tableau 8. La ciprofloxacine n'est plus indiquée du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (jusqu'à 50 %) (AII). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydiae* au traitement de la gonococcie (AI). En pratique, la ceftriaxone et l'azithromycine sont proposées en dose unique.

### **Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)**

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière des cas d'anorectites à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 chez des HSH dont plus de 90 % sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent). On observe plus rarement une adénopathie inguinocrurale inflammatoire. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR pratiquée sur un écoulement purulent ou sur une ulcération et l'identification par typage d'un génotype L1, L2 ou L3. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant au moins 21 jours (cf. tableau 8).

### **Autres infections à *Chlamydia trachomatis***

Bien qu'elles ne soient pas plus fréquentes ou de présentation particulière chez les PVVIH, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicites à *Chlamydia trachomatis*, à savoir azithromycine (1 gr) en monodose ou doxycycline (200 mg/j) en deux prises pendant 7 jours.

### **Infections à *Mycoplasma genitalium***

*M. genitalium* est désormais une étiologie fréquent d'urétrite, cervicite ou de rectite dont le traitement est l'azithromycine [500 mg J1, puis 250 mg/j J2-J5 (soit 1,5 g/j sur 5 j)] (BII). Le traitement du portage rectal asymptomatique reste discuté.

### **Condylomes anogénitaux**

Les manifestations dues aux *Human papillomavirus* (HPV) sont abordées dans le chapitre « Cancers ».

### **Conseils généraux**

En dehors des conseils spécifiques à chaque infection, il est utile de rappeler que la prise en charge des IST doit permettre de :

- renouveler les conseils généraux de prévention sexuelle ;
- traiter les partenaires du cas index ;
- vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST et des hépatites virales A, B et C, en tenant compte des délais de séroconversion.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

**Tableau 8. Traitement des principales IST chez les PVVIH**

Indication	Traitement	Reco
SYPHILIS		
Syphilis précoce	Benzathine pénicilline G (BPG), une seule injection IM de 2,4 MU.	AI
Syphilis précoce avec allergie à la pénicilline	Doxycycline, 100 mg x 2/j, pendant 14 jours ou induction de la tolérance à la pénicilline en milieu hospitalier si allergie confirmée (prick test +).	AII
Syphilis avec signes neurologiques ou ophtalmologiques	Hospitalisation et PL (neurosyphilis) : perfusion IV de pénicilline G, 20 MU / jour, pendant 10 à 14 jours.	AI
	Ou Ceftriaxone 2 gr iv pendant 10 à 14 jours, mais moins bien validé.	AII
Syphilis tardive sans indication pour la PL ou avec PL normale	3 injections IM, à 1 semaine d'intervalle, de BPG.	AI
Neurosyphilis ou syphilis tardive, avec allergie à la pénicilline	Les cyclines ne sont pas recommandées et une induction de tolérance à la pénicilline doit être réalisée en milieu hospitalier si prick test +.	AIII
Grossesse	Seule la pénicilline est autorisée. En cas d'allergie, une désensibilisation sera réalisée. Syphilis précoce : certains auteurs (pas de consensus) recommandent 2 injections IM de 2,4 MU de BPG, à 1 semaine d'intervalle.	AIII
GONOCOCCIE	– Ceftriaxone 500 mg IM DU Associée à un traitement anti- <i>Chlamydia trachomatis</i> Azithromycine 1 gr PO DU	AI
	Ou doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 j	AII
	– Cefixime 400 mg PO DU* – Gentamicine 240 mg IM DU*	AII
LYMPHOGRANULOMATOSE VENERIENNE (NICOLAS-FAVRE)	Doxycycline 100 mg x 2/j pendant 21 jours	AII
M. GENITALIUM	Azithromycine 1,5 gr PO sur 5 jours	

PL : ponction lombaire ; BPG : benzathine-pénicilline G ; LCR : liquide céphalorachidien ; MU : million d'unité ; DU : dose unique. \* le cefixime et la gentamicine ne sont pas recommandés en cas de localisations oropharyngées en raison de leur mauvaise diffusion

## Particularités chez la femme enceinte

Tableau 9. Traitement et prévention des principales infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH

Pathologie	Contexte	Propositions thérapeutiques classées
<b>Infections bactériennes et mycobactériennes</b>		
<b>Pneumopathies bactériennes</b>	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne. Fluoroquinolones possibles à partir du deuxième trimestre, en l'absence d'alternative
<b>Infections digestives bactériennes</b>	Traitement	Pas de spécificité dans le traitement de première ligne. Azithromycine possible. <sup>1</sup> Cotrimoxazole possible après le premier trimestre avec supplémentation en acide folique 4 mg/j Fluoroquinolones après le premier trimestre, en l'absence d'alternative
<b><i>Clostridium difficile</i></b>	Traitement	Vancomycine PO en première ligne, <sup>2</sup> métronidazole en deuxième ligne après le premier trimestre (posologies non modifiées). (concernant la fidaxomicine : pas de tératogénicité animale, pas d'études contrôlées chez l'homme, à n'utiliser qu'en l'absence d'alternative).
<b>Tuberculose</b>	Traitement	Pas de spécificité dans la quadrithérapie de première ligne Adjonction systématique de B6 (25 mg/j) et de vitamine K au nouveau-né exposé à la rifampicine
<b><i>Mycobacterium avium</i> complex</b>	Traitement	Pas de spécificité
	Prophylaxie	Pas de spécificité
<b>Syphilis</b>	Traitement	Syphilis récente < 1 an : 1 injection IM de G de benzathine penicilline G Syphilis > 1 an : pas de spécificité Neurosyphilis : pénicilline G IV (20M U/j) (alternative ceftriaxone), indication à une induction de tolérance chez la femme enceinte allergique Rq : surveillance fœtale (échographie) et évaluation néonatale du risque de transmission
<b><i>Neisseria gonorrhoeae</i></b>	Traitement	Pas de spécificité
<b>Urétrite et cervicite à <i>Chlamydia trachomatis</i></b>	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine <sup>3</sup> Contre indication des tétracyclines
<b>Bartonelloses</b>	Traitement	Pas de spécificité du traitement de première ligne par azithromycine ( <i>B. henselae</i> ) <sup>3</sup> Contre indication des tétracyclines



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Infections fongiques		
<b>Pneumocystose</b>	Traitement	Le cotrimoxazole reste la molécule de première attention, y compris au premier trimestre du fait de la morbidité maternelle. Chez des femmes enceintes exposées au premier trimestre, le triméthoprime a été associé à un sur-risque de non fermeture du tube neural et d'autres malformations, notamment cardiaques et urinaires. L'usage de posologies élevées d'acide folique, comme chez les femmes aux antécédents d'enfant avec non fermeture du tube neural, pourrait être bénéfique dans cette situation et est proposé : 4 mg/j en cas de prise de TMP-SMZ. Indication du TMP-SMZ en cas de pneumocystose maternelle confirmée ou si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> , et arrêt précoce du TMP-SMZ dès que les CD4 sont > 200/mm <sup>3</sup>  Rq : l'usage des corticoïdes est possible pendant la grossesse (surveillance accrue des glycémies au troisième trimestre)
	Prophylaxie	Pas de spécificité  Adjonction systématique d'acide folique 4mg/j en cas de prise de TMP-SMZ
<b>Cryptococcose</b>	Traitement	Induction (2 semaines minimum): amphotéricine B liposomale. L'ajout de 5FC sera systématique en cas de forme sévère du fait du bénéfice clair en terme de survie à mettre en balance avec la tératogénicité animale démontrée chez le rongeur aux doses humaines et au nombre très limité d'observations humaines. L'amphotéricine B deoxycholate est également utilisable à la place de l'amphotéricine B liposomale (absence de tératogénicité rapportée, tolérance maternelle inférieure à celle de la forme liposomale).  Consolidation (8 semaines minimum): poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. <sup>4</sup> Contre-indication du fluconazole au premier trimestre de la grossesse. En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre, fluconazole avec surveillance fœtale.  Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
	Prophylaxie	<sup>4</sup> Fluconazole à partir du deuxième trimestre.
<b>Candidose orale</b>	Traitement	Privilégier un traitement local : miconazole. <sup>4</sup> En cas d'échec et passé le premier trimestre : fluconazole.
<b>Candidose oesophagienne</b>	Traitement	Premier trimestre : amphotéricine B liposomale ou deoxycholate. Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B A partir du deuxième trimestre : <sup>4</sup> fluconazole.
<b>Histoplasmosse</b>	Traitement	Attaque : amphotéricine B liposomale.  Entretien : poursuivre l'amphotéricine B en fonction de la tolérance maternelle. <sup>5</sup> En l'absence d'alternative maternelle, après le premier trimestre, itraconazole, avec surveillance fœtale  Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

<b>Coccidioïdomycose</b>	Traitement	<sup>5</sup> Forme méningée : itraconazole à partir du deuxième trimestre  Forme non méningée : amphotéricine B liposomale au premier trimestre, à poursuivre en fonction de la tolérance maternelle. <sup>5</sup> En l'absence d'alternative maternelle, à partir du deuxième trimestre : itraconazole  Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine
<b>Toxoplasmose cérébrale</b>	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j) Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale
	Prophylaxie	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j)
<b>Cryptosporidiose</b>	Traitement	Au premier trimestre privilégier l'azithromycine. Aux deuxième et troisième trimestres : <sup>6</sup> Nitazoxanide si symptômes maternels sévères, sinon azithromycine ou rifaximine
<b>Microsporidiose</b>	Traitement	Introduction précoce du traitement antirétroviral
<b>Isosporose</b>	Traitement	Pas de spécificité. Adjonction systématique d'acide folique (4 mg/j)
<b>Cyclosporose</b>		<sup>4</sup> Fluoroquinolones seulement à partir du deuxième trimestre et en l'absence d'alternative
<b>Leishmaniose viscérale</b>	Traitement	L'amphotéricine B liposomale est la seule option en traitement d'attaque et d'entretien Rq : surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie des enfants exposés à l'amphotéricine B
<b>Infections virales</b>		
<b>Rétinite ou autre localisation viscérale sévère à CMV</b>	Traitement	<sup>7</sup> Valganciclovir ou ganciclovir avec surveillance fœtale ( <i>hydrops fetalis</i> ), éventuellement associé à des injections intravitréennes de ganciclovir selon l'indication ophtalmologique
<b>Herpes simplex virus</b>	Traitement	Pas de spécificité Evaluation du risque de transmission périnatale en fonction du terme
	Prophylaxie	Pas de spécificité
<b>Varicelle et zona</b>	Traitement	Pas de spécificité Surveillance fœtale et évaluation du risque de transmission fœtale si varicelle dans les 20 premières semaines d'aménorrhée, évaluation du risque de varicelle néonatale sévère si varicelle dans les 3 dernières semaines avant le terme
<b>Grippe</b>	Traitement	Pas de spécificité

<sup>1</sup>Triméthoprime : excès de non fermeture du tube neural et de malformations cardiaques et orales si exposition T1. L'acide folique réduit partiellement le sur-risque de non fermeture du tube neural en cas d'exposition dans les 10 premières semaines de grossesse. Sulfamides : risque théorique d'ictère néonatal accru par déplacement de la bilirubine si administration en per-partum, mais aucun cas rapporté.

<sup>2</sup> Métronidazole : mutagène chez la bactérie, carcinogène chez le rongeur. A éviter au premier trimestre. Usage possible après le premier trimestre (recommandé dans le traitement des vaginoses et des infections à *Trichomonas vaginalis*)

<sup>3</sup> Tétracyclines : coloration jaune des dents de lait, toxicité hépatique maternelle. Usage possible au premier trimestre. Contre indiqué aux deuxième et troisième trimestres.

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

<sup>4</sup> Fluconazole : démontré tératogène chez l'homme dans des prescriptions à forte dose (>150mg/j) pour une durée prolongée (plusieurs semaines ou plus) : tableau polymalformatif. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

<sup>5</sup> Itraconazole : Embryofoetotoxique chez le rat ; pas de tératogénicité humaines connue. Contre-indiqué au premier trimestre, et administrable à partir du deuxième trimestre uniquement en l'absence d'alternative maternelle.

<sup>6</sup> Nitazoxanide : Pas de toxicité animale. Pas de données humaines. Ne pas utiliser au premier trimestre. Utiliser après le premier trimestre si le bénéfice maternel dépasse le risque fœtal.

<sup>7</sup> Valganciclovir et ganciclovir : le ganciclovir présente une embryotoxicité chez le rat et le lapin, une tératogénicité chez le lapin, il est carcinogène et associé à des troubles de la spermatogénèse chez la souris. Six observations cliniques isolées d'administration chez des femmes enceintes aux premiers deuxième et troisième trimestre n'ont pas montré de toxicité fœtale particulière. Les données concernant le foscavir sont encore plus limitées : il est tératogène chez le lapin, son utilisation n'a été rapportée qu'une seule fois chez la femme enceinte. Le cidofovir est également embryo-foetotoxique et tératogène chez le rat et le lapin. Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte.

### Sites et ouvrage pouvant être consultés :

[www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf) ; Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 9<sup>th</sup> Edition: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; <http://www.lecrat.org/>

## Quand introduire les antirétroviraux au cours des infections opportunistes ?

Dans les suites d'une infection opportuniste (IO), la mise sous antirétroviraux (ARV) expose, outre le risque toxique lié aux interactions entre les traitements de l'IO et les ARV, au risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Ce risque est d'autant plus élevé que l'introduction des ARV est précoce. Toutefois, l'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, tout particulièrement lorsque les CD4 sont < 50/mm<sup>3</sup>. Plusieurs essais cliniques ont permis de résoudre en grande partie ce dilemme (cf. tableau 10).

**Les ARV doivent être débutés dans les deux semaines qui suivent la mise en œuvre du traitement de l'IO dans la plupart des cas (AI).** Cette introduction précoce a été associée à une diminution de la progression clinique dans plusieurs essais thérapeutiques, y compris dans la tuberculose en cas de CD4 < 50/mm<sup>3</sup> (cf supra). Il convient cependant de tenir compte de la co-prescription de sulfamides dont les accidents immuno-allergiques surviennent avec un pic de fréquence vers le 10<sup>e</sup> jour. Lorsqu'il n'y a pas de traitement spécifique efficace de l'IO (LEMP, cryptosporidiose), le traitement ARV doit être introduit dès que possible dans le but de favoriser la restauration immunitaire seule capable de contrôler l'infection (AIII) [87].

Dans la tuberculose, l'introduction des ARV peut toutefois être différée jusqu'à un mois lorsque les CD4 sont > 50/mm<sup>3</sup> et ce dans le but de diminuer le risque d'IRIS particulièrement élevé au cours de cette IO (AI). En cas de méningite tuberculeuse, les IRIS sont fréquents et graves, et leur incidence pourrait être théoriquement diminuée par une introduction retardée des ARV, notamment lorsqu'il existe des facteurs de risque d'IRIS comme une cytorachie élevée ou une culture positive du LCR. Un essai randomisé réalisé au Vietnam chez 253 patients atteints de méningite tuberculeuse a montré que l'initiation des ARV deux mois après celle des antituberculeux n'augmentait pas le risque de décès en comparaison avec une initiation immédiate mais diminuait le risque d'effets indésirables graves des traitements. L'introduction des ARV ne doit toutefois pas être trop tardive. Ainsi, dans une étude observationnelle menée en Afrique du Sud, l'introduction des ARV en médiane 42 jours après la ponction lombaire diagnostique, diminuait de 70 % le risque de décès par rapport à une introduction plus de 6 mois après l'initiation des antituberculeux. La question reste donc sans réponse précise actuellement pour les méningites tuberculeuses.

En l'absence d'autres données, il paraît donc raisonnable d'attendre au moins 4 semaines sous réserve d'une amélioration clinique et biologique de la méningite tuberculeuse avant d'introduire les ARV sous réserve d'une surveillance étroite afin de ne pas méconnaître une autre IO surajoutée (CIII) [87-92].

En cas de cryptococcose neuro-méningée, les IRIS sont également fréquents et graves et sont plus fréquents en cas d'initiation précoce des ARV. Dans un essai randomisé conduit au Zimbabwe ou la cryptococcose neuroméningée était traitée par fluconazole 800 mg/jour, un traitement fongistatique très insuffisant, la mortalité était significativement plus élevée (82 %) chez les patients qui initiaient le traitement ARV 3 jours après celui de la cryptococcose versus 37 % dans le bras où les ARV étaient introduits après dix semaines. Des résultats similaires ont été obtenus dans un essai plus large conduit en Afrique du Sud et en Ouganda et comprenant un traitement fongicide de la cryptococcose par amphotéricine B et fluconazole. Dans cette étude, la mortalité était de 45 % chez les patients

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

randomisés pour initier les ARV 7 à 11 jours après le début du traitement de la cryptococcose versus 30 % dans le bras où les ARV étaient introduits à 5 semaines. Cet essai a été interrompu prématurément à la demande du comité indépendant de surveillance. L'introduction précoce des ARV entraînait une surmortalité principalement chez les sujets ayant une vigilance altérée ou une cytorachie < 5/mm<sup>3</sup> à l'inclusion, mais elle n'apportait pas de bénéfice clinique chez ceux ayant une vigilance normale ou une cytorachie élevée. Il semble donc préférable d'attendre au moins cinq semaines de traitement antifongique bien conduit et une disparition des signes de souffrance cérébrale ou bien la fin du traitement d'attaque de la cryptococcose lorsque celui-ci, pour des raisons logistiques, ne comporte pas d'amphotéricine B (AI) [93-95].

Enfin, pour les PVVIH admis en réanimation (quelle que soit la cause), il y a un bénéfice démontré d'introduire le traitement antirétroviral lors du séjour en réanimation [96-97]. D'un point de vue pratique, il apparaît légitime de faire les recommandations suivantes : chez un patient en détresse vitale, la priorité est au traitement symptomatique et étiologique de la pathologie responsable de l'admission en réanimation. Dans ce contexte et si la situation immuno virologique du patient le justifie, l'administration des ARV par sonde naso-gastrique peut être réalisée. Dans ce contexte, les inconvénients à poursuivre les ARV chez les patients déjà sous traitement sont plus nombreux que les avantages. Dans les situations moins sévères, en particulier si le malade est apte à recevoir un traitement par voie orale, les ARV devront être poursuivis. En ce qui concerne l'initiation d'un traitement, il conviendra de considérer le bénéfice potentiel du traitement spécifique, en particulier si l'hospitalisation en réanimation se prolonge. Une difficulté supplémentaire tient au fait que les paramètres de pharmacocinétique et pharmacodynamie des antirétroviraux en milieu de réanimation sont inconnus. Enfin, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et diverses molécules utilisées en réanimation (tels que le midazolam, les anticonvulsivants, l'amiodarone...)

**Tableau 10. Quand introduire les antirétroviraux au cours du traitement d'une infection opportuniste ?**

<b>IO</b>	<b>Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO</b>	<b>Force de la recommandation</b>
Tuberculose (sauf méningite) CD4 < 50/mm <sup>3</sup>	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm <sup>3</sup>	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII
Cryptococcose neuroméningée *		
traitement comprenant de l'amphotéricine B	≥ 4 semaines	AII
traitement ne comportant pas d'amphotéricine B	Fin du traitement d'attaque	BIII
Autres IO	≤ 2 semaines	AI

Abréviations : IO : infection opportuniste ; ARV : antirétroviraux.

\*Il est recommandé de se guider sur l'amélioration de la pression du LCR et la négativation des cultures fongiques du LCR (BII).

## Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire\* [98-110]

\*IRIS selon la terminologie anglo-saxonne

### Définition et diagnostic

Au cours de l'infection par le VIH, les antirétroviraux permettent une restauration, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes. Cette restauration immunitaire peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS.

De façon schématique, on peut distinguer **trois formes d'IRIS** :

**1- forme paradoxale** : dans le cas d'une IO révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'IO permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes microbiens.

**2- forme « infectieuse » ou « unmasking »** : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la restauration d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'IO est alors porté alors que le nombre de CD4 peut être élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée.

**3- forme « auto-immune »** : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes (sarcoïdose, thyroïdite) peut être observée après le début des antirétroviraux.

Les manifestations de l'IRIS sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (encadré) et qui reste difficile. Dans le cadre de la tuberculose et de la cryptococcose, des critères cliniques ont été développés en situation de ressources limitées et sont facilement applicables. La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans tomber dans l'excès d'explorations invasives ou au contraire d'affirmer trop rapidement cette hypothèse et de débiter une corticothérapie potentiellement dangereuse en cas d'erreur diagnostique. Dans le cas de patients traités pour une tuberculose, la survenue d'une aggravation clinique après l'introduction du traitement antirétroviral n'est en rapport avec un IRIS que dans 18-42 % des cas. D'autres étiologies sont donc à éliminer (infection opportuniste, infection nosocomiale, toxicité médicamenteuse, tuberculose résistante).

#### Encadré 1 : Critères diagnostiques d'IRIS

1. Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN-VIH > 1 log copies/mL). augmentation habituelle des CD4, mais non constante.
2. Manifestations cliniques inflammatoires et atypiques.
3. Manifestations non expliquées par :
  - a. infection nouvellement acquise ;
  - b. échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, non observance, interaction médicamenteuse, malabsorption) ;
  - c. effet indésirable des traitements ;
  - d. autre cause (tumeurs...).

**Encadré 2 : Définition internationale IRIS au cours de la tuberculose (réaction paradoxale) chez les PVVIH**

- Diagnostic de tuberculose et réponse initiale au traitement anti-tuberculeux (sauf si traitement anti-rétroviral introduit < 2 sem)
- Critères cliniques (manifestations nouvelles ou s'aggravant dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement anti-rétroviral) : au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs
  - critères majeurs: apparition ou aggravation
    - atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)
    - signes radiologiques évocateurs de tuberculose
    - atteinte du système nerveux central (méningite, tuberculome, déficit focal)
    - épanchement d'une séreuse
  - critères mineurs: apparition ou aggravation
    - signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
    - signes respiratoires (toux, dyspnée, stridor)
    - douleurs abdominales avec ascite, adénopathies abdominales, hépato-splénomégalie.
- Exclusion des explications alternatives si possible.
  - échec traitement anti-tuberculeux avec résistance documentée
  - mauvaise observance du traitement anti-tuberculeux
  - autre infection opportuniste ou cancer
  - toxicité médicamenteuse
- IRIS probable si explications alternatives non exclues, IRIS confirmé si évolution favorable sans changement de traitement anti-tuberculeux ou anti-rétroviral.

### Aspects cliniques

L'IRIS est un syndrome fréquent retrouvé chez 16 % des patients d'une cohorte de 13 103 patients débutant un traitement antirétroviral, certaines étiologies restant controversées (tableau 11).

***Mycobacterium tuberculosis*** est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS paradoxal. L'IRIS est observé chez un tiers des patients, en médiane 2 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients traités pour une tuberculose. Les principales manifestations sont l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies, la réapparition d'une fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'anomalies radiographiques pulmonaires. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives,...) sont rapportées dans 10 % des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives.

***Cryptococcus neoformans*** : La fréquence de l'IRIS paradoxal varie de 8 % à 31 % selon les études. Les manifestations surviennent en médiane 3 mois après l'introduction des antirétroviraux chez des patients traités pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition d'une méningite aseptique, de fièvre et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles.



Tableau 11. Fréquence des IRIS selon les étiologies

Fréquence d'IRIS	Agents infectieux	incidence d'IRIS rapporté	Méta-analyse 13103 patients
<b>Fréquent</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8-45 %	16,70 %
	<i>Mycobacterium avium complex</i>	35 %	
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	8-31 %	19,50 %
	Cytomégalovirus	18-62 %	37,70 %
<b>Peu fréquent</b>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5-19 %	
	JC virus	16 %	16,70 %
	VZV		12,20 %
	Kaposi		6,40 %
<b>Rare</b>	papilloma virus Hépatite virales B et C, Leishmaniose, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> sarcoïdose, thyroïdite,	cas cliniques	
<b>Discuté</b>	HIV, BK virus, HTLV, EBV, HSV, <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	cas cliniques	

### Facteurs de risque

Des études rétrospectives, concernant le plus souvent l'IRIS au cours de la tuberculose, ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un IRIS :

- 1 - immunodépression initiale (CD4 < 50-100/mm<sup>3</sup>);
- 2 - dissémination de l'infection opportuniste ;
- 3 - début précoce (<2-4 semaines) des antirétroviraux après le début du traitement d'une IO.
- 4 - cellularité importante et culture positive avant le début des antirétroviraux dans le cas des méningites tuberculeuses et au contraire absence de réaction méningée (cellules <25/mm<sup>3</sup> et protéinorachie <0,5 g/L) dans les méningites à cryptocoque.

Certains paramètres évocateurs d'IRIS pourraient aider au diagnostic :

- 1 - conversion de l'IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose
- 2 - augmentation du % de CD4 et du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux;
- 3 - baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/mL).

### Pronostic de l'IRIS

Chez les patients débutant un traitement antirétroviral, la part de la mortalité globale attribuable aux IRIS a été estimée à 0,7 % dans une étude en Afrique du Sud. Elle est liée à des infections latentes du système nerveux central (SNC) démasquées par le traitement antirétroviral. Dans une méta-

analyse de 13103 patients, l'IRIS au cours des cryptococcoses est associé à la plus forte mortalité (20,8 %), alors qu'au cours de la tuberculose, la mortalité liée à l'IRIS reste modérée (2 %). La mortalité attribuable à l'IRIS est l'apanage des atteintes du système nerveux : le risque d'IRIS est non seulement plus élevé au cours des tuberculose méningées (47 %) mais la mortalité dépasse alors 30 % en cas d'IRIS. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS est similaire à celle des patients n'ayant pas eu d'IO.

### Traitement curatif

Une fois le diagnostic d'IRIS et de son étiologie confirmés, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'étude clinique limitent les recommandations thérapeutiques :

- 1 - poursuite des antirétroviraux, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital (AIII);
- 2 - poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS (AII);
- 3 - en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter de :

A - l'abstention thérapeutique ou du traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique). L'évolution spontanée est souvent prolongée, les manifestations cliniques des IRIS au cours des tuberculoses durent plus de 3 mois dans 40 % des cas, en particulier en cas d'atteinte ganglionnaire.

B - La corticothérapie à forte dose (0,5-1 mg/kg/j de prednisone) pour une durée courte (2-6 semaines) est recommandée (bien que non évaluée) dans les IRIS graves liées aux mycobactéries et aux mycoses systémiques (atteinte SNC, détresse respiratoire...) (A II). On pèsera le risque d'infections, en particulier à CMV chez les patients les plus immunodéprimés et on réalisera un traitement préventif d'une anguillulose pour les patients ayant vécu en zone d'endémie.

L'usage des corticoïdes dans les IRIS liés aux infections virales est délétère et contre-indique leur utilisation sauf situations exceptionnelles (ex : LEMP avec effet de masse) (AII)

Dans les IRIS non graves liés à la tuberculose, une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines puis arrêt, a montré un impact significatif sur la durée d'hospitalisation et la durée des manifestations dans un essai prospectif randomisé contre placebo en Afrique du Sud. L'intérêt des corticoïdes semble néanmoins limité, l'IRIS ayant rechuté dans 20 % des cas à l'arrêt de la corticothérapie et l'évolution à 3 mois des patients n'étant pas différente qu'ils aient reçu ou non une corticothérapie. Le principal intérêt dans la corticothérapie semble l'évolution plus rapidement favorable. Le rapport bénéfice risque est d'autant plus important à discuter que le pronostic spontané de l'IRIS au cours de la tuberculose est souvent favorable.

C - Les ponctions lombaires soustractives sont recommandées pour les IRIS associés aux méningites à cryptocoques compliqués d'hypertension intracrânienne. Des gestes chirurgicaux peuvent être proposés si la situation clinique le nécessite.

D - dans les formes les plus graves d'IRIS menaçant le pronostic vital et/ou résistant aux corticoïdes, les anti TNF ~~ont été utilisés~~ ont été utilisés avec succès.

### Traitement préventif

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une IO pauci-symptomatique avant l'introduction des antirétroviraux (cf supra). L'utilisation d'une corticothérapie préventive associée au traitement antirétroviral chez les patients traités pour une tuberculose a montré un effet non significatif et a été utilisée en prévention de rechutes d'IRIS après arrêt et réintroduction d'antirétroviraux. Cette stratégie est en cours d'évaluation dans un essai randomisé contre placebo (preART trial) chez des personnes à haut risque d'IRIS au cours d'une tuberculose (traitement ARV < 30 jours et  $CD4 < 100/mm^3$ ). L'utilisation des propriétés immunomodulatrices des anti CCR5 n'a pas montré d'efficacité pour la prévention de l'IRIS (essentiellement tuberculeux) dans l'essai randomisé CADIRIS. En l'absence d'IRIS neurologique dans cette étude, l'effet éventuel des anti-CCR5 dans cette situation particulière ne peut pas être extrapolé.

## Voyages

Encore plus que pour tout voyageur, une consultation médicale avant le départ permet de juger de sa faisabilité (en règle pas de restriction si  $> 350 CD4/mm^3$ , limitation dans le temps si  $< 200 CD4/mm^3$ ), des précautions spécifiques liées à l'infection par le VIH, et des préventions (chimio prophylaxie, vaccinations, conseils...) propres à tout voyage notamment en zone à risque sanitaire.

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

Pour les séjours courts il n'y a pratiquement plus de pays où persiste une discrimination à l'entrée des PVVIH ce qui n'est pas encore partout le cas pour des séjours prolongés ou pour une expatriation (information Sida info service, 0800 840 800). Dans la mesure du possible, il est souhaitable de donner au patient les coordonnées d'une équipe médicale spécialisée sur place en cas de problème de santé. Un contrat d'assistance (soins sur place et rapatriement) est recommandé en vérifiant que l'infection par le VIH ne soit pas une clause d'exclusion. Pour les voyages en Europe, les formulaires E111/112 ont été remplacés par la carte européenne d'assurance-maladie d'une validité de 1 an à demander à sa CPAM. Le patient doit partir avec tout son traitement, réparti dans l'avion entre bagages à soute et de cabine, pour la durée du séjour en prévoyant 1 à 2 semaines de plus en cas de retour décalé. Une ordonnance comportant les DCI est souhaitable. Pour les séjours dépassant 1 mois, il faut mentionner sur les ordonnances « séjour à l'étranger : à délivrer en 1 fois pour X mois », la durée maximum ne pouvant dépasser 6 mois (circulaire CNAM CIR-19/2009), certaines caisses demandant une validation par leurs services au préalable. Globalement les risques semblent peu différents par rapport aux autres voyageurs en dehors des problèmes cutanés (prévention solaire) et peut-être respiratoires et digestifs.

Les moyens de prévention sont les mêmes que pour les autres voyageurs avec un renforcement de la prévention du paludisme qui semble plus fréquent et surtout plus grave chez les PVVIH (d'autant plus que des CD4 sont bas). Le risque de transmission du VIH et d'autres IST doit rester à l'esprit du voyageur, justifiant l'usage de préservatifs et l'indétectabilité de la charge virale. Les indications des vaccins sont superposables à celles des autres voyageurs, le vaccin contre la fièvre jaune étant possible au-delà de 200 CD4/mm<sup>3</sup>.

Les interactions entre les antirétroviraux et les antipaludiques existent mais semblent avoir un impact clinique limité, ne justifiant pas d'adaptation des doses (BII) [111-114].

### Vaccinations [115-126]

Les PVVIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, grippe notamment). Ces personnes sont également à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus (hépatite A et hépatite B en particulier). Pour la majorité des autres maladies à protection vaccinale, les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru par rapport à la population générale.

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et/ou lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm<sup>3</sup> et *a fortiori* inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez la personne immunocompétente.

Chez les enfants pris en charge pour une infection par le VIH, les vaccinations recommandées sont celles de la population générale à l'exception du BCG qui est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire. Les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 doivent avoir reçu les 11 vaccins obligatoires : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, hépatite B, *Haemophilus influenzae* de type b ; pneumocoque, méningocoque C, rougeole, oreillons rubéole. En cas de déficit immunitaire sévère les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sont contre-indiqués.

Le Haut Conseil de santé publique a élaboré des recommandations (disponibles sur le site du HCSP) mises à jour en 2014 concernant la vaccination des personnes immunodéprimées, dont l'essentiel a été repris dans ce paragraphe. Certaines de ces recommandations ont été mises à jour dans le présent rapport en fonction des données publiées depuis 2014.

#### Principes généraux :

Les vaccins recommandés pour les patients infectés par le VIH sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe saisonnière, les infections invasives à pneumocoque, l'hépatite B et les infections à papillomavirus pour les garçons entre 11 et 19 ans.

Il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant âgé de moins de 12 mois : taux de CD4 inférieur à 25 % ; chez l'enfant entre 12 et 35 mois : taux de CD4 inférieur à 20 % ; chez l'enfant entre 36 et 59 mois : taux de CD4 inférieur à 15 % ; chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte, taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Le BCG est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le schéma combiné : vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (à partir de l'âge de 2 ans).

Comme chez les personnes de plus de 65 ans, le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.

## Vaccins inactivés et sous-unitaires

### **Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche**

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale. Pour la primovaccination chez le nourrisson, le schéma consiste en un schéma renforcé par 3 injections d'un vaccin combiné à l'âge de 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel à l'âge de 11 mois. Les rappels doivent être effectués tous les 10 ans (en population générale les rappels sont recommandés à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans).

### **Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b**

Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH (obligatoire pour ceux nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018) en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélique, coquelucheux acellulaire et hépatite B. Le schéma vaccinal chez le nourrisson comporte trois doses de vaccin combiné à l'âge de 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel à l'âge de 11 mois. Un rattrapage vaccinal avec une dose de vaccin monovalent *Haemophilus influenzae* de type b peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Ce vaccin n'est pas indiqué chez l'adulte infecté par le VIH en dehors de situations particulières.

### **Vaccination contre l'hépatite B**

**Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée (obligatoire pour les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018) pour tous les enfants infectés par le VIH.**

**La vaccination contre l'hépatite B est recommandée également chez toutes les personnes adultes infectées par le VIH sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs).** La réponse au schéma vaccinal standard (trois doses intramusculaires (IM)) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, **un schéma vaccinal renforcé (quatre doubles doses (soit 40 microgrammes) IM administrées à J0, M1, M2 et M6) est recommandé chez l'adulte.** Ce schéma renforcé est justifié à la fois par un meilleur taux de réponse et une plus grande durabilité de la réponse.

À tout âge chez les PVVIH, il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non-réponse à la vaccination (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires (10 microgrammes chez l'enfant, 20 microgrammes chez l'adulte) doivent être administrées avec un intervalle de 1 à 2 mois entre chaque injection et avec un dosage des anticorps anti-HBs quatre à huit semaines après chaque injection, et ce, jusqu'à obtention d'un titre protecteur (au maximum trois injections supplémentaires). En cas de non réponse à un schéma standard par 3 simple doses, l'utilisation d'un schéma par trois doubles doses est recommandée. Chez les patients non-répondeurs à au moins 6 injections vaccinales, il est proposé d'intégrer le ténofovir dans le traitement ARV du patient si ce médicament n'en fait pas déjà partie. (BIII) Un contrôle annuel des marqueurs de l'hépatite B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être réalisé afin de dépister une éventuelle infection.

Chez les patients répondeurs à la vaccination, un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de baisse du titre d'anticorps anti-HBs en dessous du titre protecteur de 10 mUI/ml.

Chez les personnes présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnésique (dosage des anticorps anti-HBs) ; en cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN VHB détectable, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients de préférence avec un schéma par trois injections doubles doses.

### ***Vaccination contre l'hépatite A***

Comme en population générale, la vaccination contre l'hépatite A est fortement recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA (IgG anti-VHA négatifs) et à risque d'exposition (HSH, usagers de drogues intraveineuses et en cas de voyages en zone d'endémie) et chez tous les patients co-infectés par le VHC ou le VHB ou présentant une hépatopathie chronique.

Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>. Chez l'adulte, dans une étude réalisée en France, une séroconversion était obtenue chez seulement 39 % des patients après une dose de vaccin. Chez l'enfant, une étude thaïlandaise réalisée chez des enfants traités (selon l'âge, CD4 > 15 % ou > 200/mm<sup>3</sup>), le taux de séroconversion était de 68,6 % après une dose de vaccin. Ces données montrent la nécessité d'administrer au moins deux doses de vaccin et de contrôler la séroconversion après la deuxième injection afin d'administrer une troisième dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection. En raison d'une diminution du titre des anticorps plus rapide qu'en population générale un contrôle peut être proposé 5 ans après la vaccination et un rappel si les anticorps anti-VHA (IgG) sont inférieurs à 20 mUI/ml.

### ***Vaccination contre les infections à pneumocoque***

Chez les PVVIH, l'incidence des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est supérieure à celle de la population générale. Les principaux facteurs de risque sont l'usage de drogues intraveineuses, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou des CD4 < 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale VIH non contrôlée. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué mais reste supérieure à celle observée en l'absence d'infection VIH. La mortalité de ces infections reste élevée.

Un schéma de vaccination par deux doses de vaccin conjugué (7 valences) a montré son efficacité en prophylaxie secondaire des infections pneumococciques dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée au Malawi dans une population d'adultes infectés par le VIH, permettant une réduction de 74 % des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 6A dans le groupe vacciné. Actuellement, les données publiées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin polysidique 23-valent par rapport au risque d'hyporéponse lié à l'absence de conjugaison de ce vaccin. Étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de 2 mois entre les deux. Les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans l'avenir en fonction des données disponibles.

**La vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez tous les PVVIH selon les schémas vaccinaux suivants :**

- **pour les nourrissons et les enfants avant l'âge de 2 ans (vaccination obligatoire pour les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018) :** vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans ;
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement :** vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent ;
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes :** une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après le vaccin conjugué 13-valent.

Chez les patients ayant déjà été vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent (sans vaccin conjugué 13-valent), il est recommandé un délai minimum d'un an avant de proposer une dose de vaccin conjugué 13-valent et de cinq ans pour les vaccin polysidique 23-valent.

Un rappel par le vaccin polysidique 23-valent est recommandée cinq ans après la dernière dose de vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de ces recommandations.



### ***Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé***

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les PVVIH. Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité.

L'introduction des multithérapies a été associée à une réduction des hospitalisations qui restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risque.

L'immunogénicité de la vaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou une charge virale élevée.

Les études qui ont évalué l'efficacité clinique du vaccin grippal dans cette population sont peu nombreuses mais sont en faveur d'une efficacité clinique du vaccin, avec une réduction du risque relatif de l'ordre de 60 à 70 %. Un essai randomisé conduit en Afrique en 2008, montre une réduction du risque de 75,5 % dans une population d'adultes infectés par le VIH ayant plus de 100 CD4 et sans comorbidité associée.

L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être parfois responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4.

**La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les PVVIH.**

**La vaccination sera réalisée exclusivement par le vaccin inactivé :**

- chez les enfants de 6 mois à 2 ans ;
- chez ceux de plus de 2 ans ayant respectivement un taux de CD4 inférieur à 20 % (enfants entre 24 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (enfants âgés de plus de 5 ans) ;
- chez l'adulte.

### ***Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)***

Les infections invasives à méningocoque ne sont pas plus fréquentes chez les PVVIH.

Les données sur l'immunogénicité du vaccin méningococcique C monovalent chez les PVVIH sont limitées. La vaccination peut ne pas entraîner une réponse anticorps protectrice suffisante chez tous les sujets.

Un essai d'immunogénicité mené chez des grands enfants et des jeunes adultes vivant avec le VIH, avec le vaccin quadrivalent conjugué ACYW montre des taux de réponse de 68 %, 52 %, 73 %, et 63 % respectivement pour les sérogroupes A, C, W, et Y. Ces taux sont plus faibles que ceux observés chez des personnes non infectées.

Pour les PVVIH, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale à savoir une injection d'un vaccin méningococcique C conjugué chez tous les nourrissons âgés de 5 mois, avec un rappel à 12 à 24 mois (obligatoires chez les nourrissons nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018) avec un rattrapage de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un schéma à une dose.

Le vaccin quadrivalent conjugué ACYW et le vaccin méningococcique B sera utilisé à partir de l'âge de 1 an en cas d'asplénie fonctionnelle ou anatomique ou de déficit en complément ou en properdine. On peut noter que ces vaccins sont recommandés en population générale dans d'autres pays (au Royaume Uni par exemple le vaccin contre le méningocoque B est recommandé au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie et le vaccin quadrivalent A,C,Y,W à l'âge de 14 ans).

### ***Vaccination contre les infections à papillomavirus***

Jusqu'en 2018, deux vaccins préventifs contre les infections par les HPV étaient disponibles et recommandés en France, un bivalent (actif contre les HPV 16 et 18) et un quadrivalent (actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11). En 2018, le vaccin quadrivalent va être remplacé par un vaccin nonavalent (actif contre les infections à HPV 16, 18, 6 et 11 mais également 31, 33, 45, 52, 58). Le vaccin nonavalent permet de protéger contre l'infection persistante et les lésions associées aux HPV 16,18, 31, 33, 45, 52 et 58, retrouvés dans 89 % des cancers du col utérin et 90 % des cancers de l'anus. Le vaccin nonavalent protège également contre les génotypes à faible risque 6 et 11, retrouvés dans les condylomes.

En France, la vaccination est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et une mesure de rattrapage est proposée aux jeunes filles de 15 à 19 ans. La vaccination est également recommandée chez les garçons immunodéprimés (y compris ceux vivant avec le VIH) âgés de 11 à



14 ans avec rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans et chez les HSH jusqu'à l'âge de 26 ans. Le vaccin nonavalent est recommandé pour l'initiation de la vaccination HPV chez la fille et chez le garçon. Chez les PVVIH trois injections à M0, M2 et M6 sont recommandées.

### ***Vaccins vivants atténués***

Seuils de CD4 contre-indiquant les vaccinations par vaccins vivants atténués (hors BCG qui est contre-indiqué quels que soient les CD4) :

- < 25 % pour l'enfant âgé de moins de 12 mois
- < 20 % pour l'enfant entre 12 et 35 mois
- < 15 % pour l'enfant entre 36 et 59 mois
- < 200/mm<sup>3</sup> pour l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte

### ***Vaccination contre la tuberculose***

**Dans le contexte épidémiologique français, le BCG est contre-indiqué chez l'adulte et chez l'enfant infecté par le VIH en raison du risque de « bécégite » locorégionale ou généralisée.**

La contre-indication du BCG (qui reste obligatoire pour les professionnels de santé) peut être certifiée, notamment pour les professionnels de santé.

En cas d'exposition au bacille tuberculeux, les PVVIH, en particulier les enfants, doivent bénéficier d'une surveillance renforcée et dans certains cas de la mise en route d'une chimioprophylaxie antituberculeuse.

Le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose doit être évité pour le personnel soignant infecté par le VIH.

### ***Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons***

Du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017, plus de 24 500 cas de rougeole ont été déclarés en France avec en 2017 un total de 519 cas, en lien surtout avec des foyers épidémiques. Au cours de ces dix années, plus de 1 500 de ces cas ont présenté une pneumopathie grave, 38 une complication neurologique et 20 sont décédés dont un patient infecté par le VIH. Au premier semestre 2018, 2 567 cas supplémentaires ont été déclarés, dont 3 décès.

La vaccination est contre-indiquée en cas d'immunodépression définie par un nombre de CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Les immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de rougeole.

Si les CD4 sont supérieurs aux seuils ci-dessus, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale à savoir deux doses de vaccins pour les personnes nés après 1980 et sans antécédent documenté de rougeole.

L'immunogénicité du vaccin contre la rougeole est diminuée chez les PVVIH.

**Pour les femmes** infectées par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, en âge d'avoir des enfants, et dont la sérologie rubéole est négative, une injection du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole est fortement recommandée avec un contrôle de la sérologie rubéole après vaccination.

En cas de non-réponse après vaccination, une seconde injection est recommandée. Il n'y a pas lieu de faire plus de deux injections. Chez les femmes également séronégatives pour la rougeole, deux doses seront réalisées.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

En cas d'exposition à la rougeole, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de rougeole et n'ayant pas reçu deux doses de vaccin rougeole, **à la condition que leurs CD4 soient supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré**. En cas de contre-indication vaccinale, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes pourra être proposée.

### ***Vaccination contre la fièvre jaune***

Cette vaccination est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

Le risque de survenue de maladie post-vaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les patients ayant des CD4 inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré. Le titrage des anticorps anti-marielle peut au besoin être réalisé, au cas par cas, en cas de contre-indication au vaccin.

L'immunogénicité du vaccin est diminuée chez les PVVIH, ce qui peut justifier un contrôle de la sérologie post-vaccinale.

Des rappels tous les 10 ans restent recommandés chez les PVVIH à la différence de la population générale qui est considérée comme immunisée à vie après 1 dose vaccinale de vaccin vivant anti-Fièvre Jaune. Une étude récente réalisée à partir de la cohorte suisse montre cependant que si la vaccination a été pratiquée chez des patients ayant une charge virale VIH indétectable, un seul rappel pourrait être suffisant.

### ***Vaccination contre la varicelle et le zona***

La vaccination contre la varicelle est bien tolérée et immunogène chez l'enfant infecté par le VIH ayant des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré.

Une étude a montré son efficacité clinique dans la prévention de la varicelle et du zona chez des enfants infectés par le VIH. Il n'y a pas de données publiées sur la vaccination contre la varicelle des adultes infectés par le VIH.

**Chez l'enfant** infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle.

**Chez les adolescents et les adultes** n'ayant pas d'antécédents de varicelle, une sérologie virus zona varicelle (VZV) doit être réalisée pour rechercher une immunité.

Chez les sujets dont la sérologie VZV (IgG) est négative :

– si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et en l'absence de grossesse, deux injections de vaccin varicelle sont recommandées avec un intervalle d'au moins un mois entre les deux doses, avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale ;

– si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, la vaccination ne doit pas être réalisée et les immunoglobulines spécifiques pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de varicelle.

En cas d'exposition à la varicelle, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, et si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet au moins un mois après la vaccination.

Le vaccin actuellement disponible contre le zona en France est un vaccin vivant atténué et ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances chez les PVVIH. Un vaccin sous unitaire adjuvanté a montré qu'il était immunogène et bien toléré chez les PVVIH. Ce vaccin n'est pour l'instant disponible qu'en Amérique du Nord.

### ***Vaccination contre les infections à rotavirus***

La vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus n'est pas recommandée en France.

Chez le nourrisson infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre les infections à rotavirus.

### ***Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant***

Chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH avec des CD4 supérieurs aux seuils précisés dans l'encadré, le vaccin grippal vivant atténué est bien toléré et immunogène.

**Ce vaccin grippal nasal peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants infectés par le VIH âgés de 24 mois à 17 ans révolus pour qui la vaccination grippale annuelle est recommandée.**

Ce vaccin vivant nasal est contre-indiqué si les CD4 sont inférieurs aux seuils précisés dans l'encadré et **dans ce cas le vaccin grippal inactivé est recommandé.**

Tableau 12. Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients vivant avec le VIH

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination en cas d'infection par le VIH
<b>VACCINS VIVANTS ATTENUÉS</b>	
BCG	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole	<p><b>Contre-indiqué si :</b>  <b>CD4 &lt; 25 % (nourrissons âgés de moins de 12 mois)</b>  <b>CD4 &lt; 20 % (nourrissons et enfants entre 12 et 35 mois)</b>  <b>CD4 &lt; 15 % (enfants entre 36 et 59 mois)</b>  <b>ou CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes)</b></p> <p><b>Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans</b>  entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2<sup>e</sup> dose entre 16 et 18 mois (obligatoire pour les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018).</p> <p><b>Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans</b>  Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle.</p> <p><b>Chez la femme en âge d'avoir des enfants</b>  Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (<i>cf. supra</i>), en l'absence de grossesse. Reporter le projet de grossesse au minimum un mois après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin.</p>
Varicelle	<p><b>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</b>  <b>Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle</b></p> <p>Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : 2 doses espacées de 4-8 semaines.</p> <p><b>Chez la femme en âge de procréer</b>  Reporter le projet de grossesse au minimum un mois après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin.</p>
Rotavirus	Non recommandé
Grippe saisonnière par le vaccin vivant nasal	<p><b>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</b></p> <p><b>Recommandé chez tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.</b></p> <p><b>Chez l'enfant</b>  – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ;  – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.</p>
Fièvre jaune	<p><b>Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR</b>  <b>Obligatoire (en l'absence de contre-indication) pour les résidents du département de la Guyane</b></p> <p>Schéma : 1 injection, rappels tous les 10 ans maintenus dans cette population</p>
<b>VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES</b>	
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	<p><b>Chez le nourrisson (obligatoire) :</b> schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p><b>Rappels</b> à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.</p>
<i>Haemophilus influenzae</i> de type b	<p>Chez le nourrisson (obligatoire) : schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p>

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

<p><b>Hépatite B</b></p>	<p><b>Recommandé pour tous les patients (enfants obligatoire et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB</b>          Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs &lt; 10 mUI/ml.  <b>Schéma pour l'enfant</b>          2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard.   <b>Schéma pour l'adulte</b>          3 injections doubles doses espacées d'un mois et 4<sup>e</sup> double dose 6 mois plus tard.</p>
<p><b>Hépatite A</b></p>	<p><b>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :</b>          – en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ;          – en cas d'hépatopathie chronique ;          – <b>chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux et voyageurs en zone d'endémie.</b>  <b>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2<sup>e</sup> injection) et à 5 ans</b></p>
<p><b>Méningocoque conjugué</b>           – C           – ACYW et B</p>	<p>Vaccination obligatoire à l'âge de 5 mois et de 12 mois et rattrapage systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose,   <b>À partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si :</b>          – <b>asplénie ;</b>          – <b>déficit en complément et en properdine.</b></p>
<p><b>Pneumocoque</b></p>	<p><b>Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes)</b>          Schéma vaccinal :  <b>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans obligatoire:</b> vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.          Une dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans.  <b>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) :</b>          vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.  <b>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :</b>          1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent*.          Rappel vaccin polysidique 23-valent au moins 5 ans après la 1<sup>ere</sup> dose de vaccin polysidique 23-valent</p>
<p><b>Papillomavirus humains</b></p>	<p>Vaccinations des filles et des garçons par le vaccin nonavalent. Schéma a trois doses</p>
<p><b>Grippe saisonnière</b></p>	<p><b>Pour tous les patients (enfants et adultes)</b>  <b>Chez l'enfant</b>          – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ;          – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.</p>

## Points forts

- Les pathologies infectieuses les plus fréquentes chez les PVVIH sont les pneumopathies bactériennes et la syphilis.
- La recrudescence des IST chez les PVVIH incite à réaliser régulièrement leur dépistage et à renforcer les messages de prévention.
- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une infection par le VIH, en particulier chez des sujets originaires de pays d'endémie.
- Les infections opportunistes respiratoires les plus fréquentes sont la tuberculose et la pneumocystose.
- La mise en route d'un traitement antirétroviral impose de tenir compte des interactions médicamenteuses chez un patient traité par des antimycobactériens ou par un antifongique triazolé
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques, survenant dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés.
- Les vaccins recommandés pour les PVVIH sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe, les infections invasives à pneumocoque, l'hépatite B et les infections à papillomavirus pour les garçons entre 11 et 19 ans.
- Il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte : CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

## *Le groupe d'experts recommande :*

- la réalisation d'un test de libération de l'IFN-gamma (IGRA) lors du diagnostic de l'infection VIH chez toutes les personnes (AII) ;
- chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 100/mm^3$ ), de rechercher et traiter une IO latente ou pauci-symptomatique (PCR CMV si sérologie positive, antigène cryptococcique) avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir la survenue d'un IRIS (AIII) ;
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose en cas de sérologie positive) chez les patients ayant moins de 200  $CD4/mm^3$  (ou  $<15\%$ ) (AI) ;
- de réaliser une PCR CMV tous les 1 à 3 mois et un fond d'œil tous les 3 mois chez les patients très immunodéprimés et ayant une sérologie CMV positive ( $CD4 < 100/mm^3$ ) (AII) ;
- de débiter un traitement antirétroviral immédiatement en cas de LEMP ou de cryptosporidiose (A III), en privilégiant pour la LEMP si possible une pentathérapie (BIII) ;
- de débiter au cours de la tuberculose extra-méningée un traitement antirétroviral 2 semaines après le début des antituberculeux si les  $CD4$  sont  $< 50/mm^3$  (AI) et entre 2 et 4 semaines si les  $CD4$  sont  $> 50/mm^3$  (BI) ;
- de ne pas débiter un traitement antirétroviral avant 4 semaines (et seulement si amélioration de l'état neurologique) après la mise en route du traitement spécifique en cas de localisation neuroméningée tuberculeuse ou cryptococcique (AI) après avoir vérifié la négativation de la culture fongique du LCR au cours de la cryptococcose ;
- de débiter un traitement antirétroviral dans les deux semaines après le début du traitement de l'infection dans les autres situations (AI) ;
- de dépister les IST au décours de toute prise de risque sexuel, tous les trois mois chez les HSH à haut risque d'acquisition du VIH et au minimum annuellement la syphilis en cas de multi partenariat sexuel (AIII) ;
- la mise à jour systématique des vaccinations du calendrier vaccinal de l'enfant et de l'adulte en effectuant un rappel diphtérie tétanos tous les 10 ans chez l'adulte au-delà de 25 ans ;
- tous les PVVIH doivent bénéficier des vaccins recommandés du calendrier vaccinal et des vaccins grippe, pneumocoque et hépatite B, les deux derniers avec un schéma renforcé. La vaccination hépatite A est recommandée dans des populations à risque ;
- de vérifier annuellement l'adéquation du statut vaccinal des PVVIH.



## Références

1. TEMFACK E, BIGNA JJ, LUMA HN, et al. Impact of routine cryptococcal antigen screening and targeted pre-emptive fluconazole therapy in antiretroviral naive HIV-infected adults with less than 100 CD4 cells/ $\mu$ l: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, in press.
2. RAJASINGHAM R, SMITH RM, PARK BJ et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-881.
3. MOCROFT A, STERNE JAC, EGGER M et al. Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy : not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1138-51.
4. INSERM U943 F-AC. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. [www.ccde.fr](http://www.ccde.fr)
5. CAZEIN F, LE STRAT Y, PILLONEL J, LOT F, SEMAILEL C. HIV testing and new HIV diagnoses, France 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2011 : 446-54.
6. COQUET I, PAVIE J, PALMER P et al. Survival trends in critically ill hiv-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 2010 ; 14 : r107.
7. BARBIER F., ROUX A., CANET E. et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med*. 2014;40:1906
8. EWALD H, RAATZ H, BOSCACCI R, FURRER H, BUCHER HC, BRIEL M. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ;4:CD006150
9. VAN LUIN M, VAN DER ENDE ME, RICHTER C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS* 2010 ; 24 : 1223-6.
10. CALDERON MM, PENZAK SR, PAU AK t al. Efavirenz but not atazanavir/ritonavir significantly reduces atovaquone concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*, 2016 ;62:1036-1042
11. HERNANDEZ AV, THOTA P, PELLEGRINO D et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Medicine* 2017 ;18:115-124.
12. SONNEVILLE R, SCHMIDT M, MESSIKA J et al. Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology* 2012 ; 79 : 1762-6.
13. MIRO JM. Stopping secondary TE prophylaxis in suppressed patients with CD4 100-200 is not safe. Abstract 751 - CROI, février 2017, Seattle.
14. MOCROFT A, REISS P, KIRK O et al. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL ? *Clin Infect Dis* 2010 ; 51 : 611-9.
15. CHAIWARITH R, PRAPARATTANAPAN J, NUNTACHIT N, KOTARATHITITHUM W, SUPPARATPINYO K. Discontinuation of Primary and Secondary Prophylaxis for Opportunistic Infections in HIV-Infected Patients Who Had CD4+ Cell Count <200 cells/mm(3) But Undetectable Plasma HIV-1 RNA : An Open-Label Randomized Controlled Trial. *AIDS Patient Care STDS* 2013 ; 27 : 71-6.
16. WALKER AS, FORD D, GILKS CF et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy ; an observational analysis of the Dart cohort. *Lancet* 2010 ; 375 : 1278-86.
17. WHO | Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. WHO. <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/index.html>
18. CRITCHLEY JA, YOUNG F, ORTON L, GARNER P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 223-37.
19. MEYSSONNIER V, VEZIRIS N, BASTIAN S, TEXIER-MAUGEIN J, JARLIER V, ROBERT J. Increase in primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in younger birth cohorts in France. *J Infect* 2012 ; 64 : 589-95.
20. WHO | Xpert MTB/RIF – rapid TB test – WHO publishes policy and guidance for implementers. WHO. [http://www.who.int/tb/features\\_archive/xpert\\_rapid\\_tb\\_test/en/](http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_rapid_tb_test/en/)

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

21. LUETKEMEYER AF, ROSENKRANZ SL, LU D et al. Relationship Between Weight, Efavirenz Exposure, and Virologic Suppression in HIV-Infected Patients on Rifampin-Based Tuberculosis Treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis* 2013 May 20.
22. BONNET M, BHATT N, BAUDIN E et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 303-12.
23. MANOSUTHI W, SUNGKANUPARPH S, TANTANATHIP P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin : the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1752-9.
24. GRINSZTEJN B, DE CASTRO N, ARNOLD V et al. Efficacy and Safety of Raltegravir vs Efavirenz for the Treatment of HIV/TB Patients : 48-Week Results of the ANRS 12 180 Replate TB Trial. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 853.
25. SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B, ARNOLD V et al. Pharmacokinetics of Two Doses of Raltegravir in Combination with Rifampin in HIV-TB Co-infected Patients, an ANRS 12 180 Replate TB Sub-study. 20th CROI, Atlanta 2013, Abstract 539.
26. LOELIGER A, SUTHAR AB, RIPIN D et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis : can rifabutin fill the breach ? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 ; 16 : 6-15.
27. CHEALLAIGH CN, FITZGERALD I, GRÂCE J et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e53330.
28. RAMOS JM, ROBLEDANO C, MASIÁ M et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients : a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT. TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 169.
29. BOURGARIT A, BARON G, BRETON G et al. Latent tuberculosis infection screening and 2-year outcome in antiretroviral-naïve HIV-infected patients in a low-prevalence country. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 ;12:1138-45.
30. SEKAR V, LAVREYS L, VAN DE CASTEELE et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ;54:4440-5.
31. SOTGIU G, NAHID P, LODDENKEMPER R, ABUBAKAR I, MIRAVITLLES M, MIGLIORI GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 2016 ;48:963-71.
32. GRINSZTEJN B, DE CASTRO N, ARNOLD V et al. ANRS 12 180 Replate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014 ;14:459-67.
33. TABURET AM, SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis* 2015 ;61:1328-35.
34. YAPA HM1, BOFFITO M, POZNIAK A. Critical Review: What Dose of Rifabutin Is Recommended With Antiretroviral Therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:138-52.
35. DOOLEY KE1, SAYRE P, BORLAND J et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(1):21-7
36. PANDIE M1, WIESNER L, MCILLERON H et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1037-40.
37. LORTHOLARY O, ROUSSILLON C, BOUCHERIE C et al. Tenofovir DF/emtricitabine and efavirenz combination therapy for HIV infection in patients treated for tuberculosis: the ANRS 129 BKVIR trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):783-93.
38. CRABOL Y, CATHERINOT E, VEZIRIS N, JULLIEN V, LORTHOLARY O. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1759-71.
39. YIN Z, RICE BD, WAIGHT P et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000– 2009. *AIDS* 2012 ; 26 : 87-94.
40. SOOGARD OS, REEKIE J, RISTOLA M et al. Severe bacterial non-aids infections in HIV-positive persons : incidence rates and risk factor. *J Infect* 2013 ; 66 : 439-46.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

41. CRUMPJA, RAMADHANI HO, MORRISSEY AB et al. Invasive bacterial and fungal infections among hospitalized HIV-infected and HIV-uninfected adults and adolescents in northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 341-8.
42. MUNIER AL, DE LASTOURS V, VARON E et al. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011 : antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection* 2013 ; 41 : 663-8.
43. CROTHERS K, HUANG L, GOULET JL et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 388-95.
44. FEASEY NA, DOUGAN G, KINGSLEY RA, HEYDERMAN R, GORDON MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease : an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet* 2012 ; 379 : 2489– 99.
45. CRUMP JA, SJOLUND-KARLSSON M, GORDON MA, PARRY CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28: 901-937.
46. ARAGON TJ, VUGIA DJ, SHALLOW S et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:327.
47. LANE CR, SUTTON B, VALCANIS M et al. Travel Destinations and Sexual Behavior as Indicators of Antibiotic Resistant *Shigella* Strains -Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2016; 15;62(6):722-9.
48. CHIOU CS, IZUMIYA H, KAWAMURA M et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan *Clin Microbiol Infect* 2016; 2016; 22: 383.e11–383.e16.
49. COLLINI PJ, BAUER M, KUIJPER E, DOCKRELL DH. *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infection* 2012;64:131-147.
50. DEBASTI SB, BAUER MP KUIJPERS EJ on behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1-26.
51. CROOK DW, WALKER AS, KEAN Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection : meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55(S2) : S93-103.
52. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003;37:559-66.
53. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. *Nocardia* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:716-20.
54. COUSSEMENT J, LEBEAUX D, VAN DELDEN C et al. *Nocardia* infection in solid organ transplant recipients: a multicenter european case-control study. *Clin Infect Dis* 2016; 63(3):338-45
55. EL AMARI EB, COMBESURE C, YERLY S et al. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia. *HIV Med* 2011 ; 12 : 394-402.
56. WOHL DA, KENDALL MA, ANDERSEN J et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia : results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials* 2009 ; 10 : 143-52.
57. MIZUSHIMA D, NISHIJIMA T, GATANAGA H et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS one* 2013;8:e65348.
58. MIZUSHIMA D, NISHIJIMA T, YASHIRO S et al. Diagnostic utility of quantitative plasma cytomegalovirus DNA PCR for cytomegalovirus end-organ diseases in patients with HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2015;68:140-6.
59. JOHNSTON C, SARACINO M, KUNTZ S et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation : three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012 ; 379 : 641-7.
60. CELUM C, WALD A, LINGAPPA JR et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 427-39.
61. LEVIN MJ, ANDERSON JP, SEAGE GR, 3RD, WILLIAMS PL. Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 ; 50 : 182-91.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

62. FERENCZY MW, MARSHALL LJ, NELSON CD et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012 ; 25 : 471-506.
63. FRIEDMAN R. Malaria drug fails to fulfill promise in PML. *Neurology today* 2011 ; 11 : 8.
64. CANESTRI A, PROTOPAPAS K, MAZET AA et al. No Benefit of Mitazapine Add-on to ART in HIV+ Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. 20th CROI, Atlanta, 2013. Abstract 399.
65. GASNAULT J, COSTAGLIOLA D, HENDEL-CHAVEZ H et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011 ; 6 : e20967.
66. AVIS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP) relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en postexposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. 9 novembre 2012. [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20121109\\_antivirauxextrahospgrippe.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20121109_antivirauxextrahospgrippe.pdf)
67. DROMER F, BERNEDE-BAUDUIN C, GUILLEMOT D, LORTHOLARY O. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One* 2008 ; 3 : e2870.
68. DAY JN, CHAU TT, WOLBERS M et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1291-302.
69. NUSSBAUM JC, JACKSON A, NAMARIKA D et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis : a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 338-44.
70. PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 291-322.
71. MOLLOY SF, KANYAMA C, HEYDERMAN RS et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *NEJM* 2018 ; 378 : 1004-1017.
72. ROLFES M.A., HULLSIEK K.H., RHEIN J et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality From Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1607-1611.
73. BEARDSLY J, WOLBERS M, KIBENGO FM et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2016 ;374:542-544.
74. LORTHOLARY O, PETRIKKOS G, AKOVA M et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* ; 18 Suppl 7 : 68-77.
75. WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45(7) : 807-25.
76. KIM MM, VIKRAM HR, KUSNE S, SEVILLE MT, BLAIR JE. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : 1060-6.
77. LE T, KINH NV, CUK NTK, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med* 2017 ;376:2329-2340
78. NIVOIX Y, LEVEQUE D, HERBRECHT R, KOFFEL JC, BERETZ L, UBEAUD-SEQUIER G. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet* 2008 ; 47 : 779-92.
79. BALASEGARAM M, RITMEIJER K, LIMA MA et al. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. *Expert Opin Emerging Drugs* 2012 ; 17 : 493-510.
80. SINHA PK, VAN GRIENESVEN J, PANDEY K et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus co-infected patients : 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 : e91-8.
81. RIETMEIJER K, DEJENIE A, ASSEFA Y et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43:357-64.
82. MONGE-MAILLO B, NORMAL FF, CRUZ I, ALVAR J, LOPEZ-VELEZ R. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in the Mediterranean region. *Plos Negl Trop Dis* 2014;8:e3021.



83. ARONSON N, HERWALDT BL, LIBMAN M et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. *Clin Infect Dis* 2016; published 14 november 2016
84. LA RUCHE G, GOULET V, BOUYSSOU A et al. Current epidemiology of bacterial STIs in France. *La Presse Med* 2013 ; 42(4 Pt 1) : 432-9.
85. GHANEM KG, WORKOWSKI KA. Management of Adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53 (suppl3) : S110-128.
86. ZOLOPA AR, ANDERSEN J, KOMAROW L et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infection: a multicenter randomized trial. *Plos One* 2009;e5575.
87. BLANC FX, SOK T, LAUREILLARD D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
88. HAVLIR D, KENDALL MA, IVE P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
89. ABDOOL KARIM SS, NAIDOO K, GROBLER A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
90. ABDOOL KARIM SS, NAIDOO K, GROBLER A et al. Timing of introduction of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
91. TORÖK M, NGUYEN TBY, TRAN THC, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.
92. MARAIS S, MEINTGES G, PEPPER DJ et al. Frequency, severity and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2013;56:450-60.
93. BISSON GP, MOLEFI M, BELLAMY S et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and CSF fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013 ; in press.
94. MAKADZANGE AT, NDHLOVU CE, TAKARINDA K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;50:1532-8.
95. BOULWARE D, MEYA D, MUZOORA C et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014; 370:2487-98.
96. MORQUIN D., LE MOING V., MURA T., et al. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):25.].
97. CRODA J, CRODA MG, NEVES A, DE SOUSA DOS SANTOS S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(5):1605-11.
98. MEINTJES G, LAWN S, SCANIO F et al. For the international network for the study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.
99. HADDOW LJ, COLEBUNDERS R, MEINTJES G et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010;10:791-802.
100. VAN DER PLAS H, MEINTJES G, SCHUTZ C et al. Complications of antiretroviral therapy initiation in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis. *Plos One* 2013;8:e54145.
101. LORTHOLARY O, FONTANET A, NEMAIN N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043-9.
102. LAWN SD, MYER L, BEKKER LG et al. Tuberculosis associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
103. GRANT PM, KOMAROW L, ANDERSEN J et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *Plos One* 2010;5:e1141
104. CASTELNUOVO B, MANABE YC, KIRRAGA A et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49:965-72.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

105. BRETON G, BOURGARIT A, PAVY S et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1365-70.
106. PEPPER DJ, MARAIS S, MAARTENS G et al. Neurological manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009;48:e96-107.
107. MEINTJES G, WILKINSON R, MORRONI C et al. Randomised placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.
108. BANA TM, LESOSKY M, PEPPER DJ et al. Prolonged tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: characteristics and risk factors. *BMC Infect Dis* 2016 ;16 :518.
109. SIERRA-MADERO JG, ELLENBERG S, RASSOOL MS et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist to decrease the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infection : the CADIRIS study. *Lancet HIV* 2014 ;1 :e60-e67.
110. LAI RPJ, MEINTJES G, WILKINSON RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol* 2016 ;38 :185-198.
111. BHADELIA N, KLOTMAN M, CAPLIVSKI D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007 ; 120 : 574-80.
112. PAREDES C, HIDRON A, TELLEZ I, LESESNE J, DEL RIO C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009 ; 17 : 2-11.
113. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2018. *Bull Epidemiol Hebdo* 2018 ; hors-série (25 mai 2018): 1-67.
114. FEHINTOLA FA, AKINYINKA OO, ADEWOLE IF, MAPONGA CC, MA Q, MORSE GD. Drug interactions in the treatment and chemoprophylaxis of malaria in HIV infected individuals in sub Saharan Africa. *CURR DRUG METAB* 2011 ; 12 : 51-6.
115. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> (consulté le 27 juillet 2018)
116. SCOTT P, MOSS WJ, GILANI Z., LOW N. Measles Vaccination in HIV-Infected Children : Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *J Infect Dis* 2011 ; 204 : S164-78.
117. ANDRADE RM, ANDRADE AF, LAZARO MA et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to Clostridium tetani vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 54 : 10-7.
118. LAUNAY O, VAN DER VLIET D, ROSENBERG AR et al. Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses Vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults with HIV-1. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 : 1432-40.
119. PEDERSEN RH, LOHSE N, ØSTERGAARD L et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults : a systematic review. *HIV Medicine* 2011 ; 12 : 323-33.
120. FRENCH N, GORDON SB, MWALUKOMO T et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 812-22.
121. KUNISAKI KM, JANOFF EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 493-504.
122. MADHI SA, MASKEW M, KOEN A et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus : double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 128-37.
123. SCHILLER JT, CASTELLSAGUE X, GARLAND SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F123-38.
124. DENNY LA, FRANCESCHI S, DE SANJOSE S et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012 ; 30 Suppl 5 : F168-74.
125. LAUNAY O, GRABAR S, GORDIEN E et al. Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adults: HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ; 49 : 272-75.



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

126. VEIT O, DOMINGUO C, NIEDRIG M et al; Swiss HIV Cohort Study Long-term Immune Response to Yellow Fever Vaccination in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Individuals Depends on HIV RNA Suppression Status: Implications for Vaccination Schedule. Clin Infect Dis. 2018 ;66:1099-1108.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)**

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **juillet 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Désir d'enfant  
et grossesse  
(mai 2018)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Désir d'enfant et grossesse »

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

Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Véronique BOYER	AIDES, Paris
Louis BUJAN	CHU Toulouse
François DABIS	INSERM U1219, Université Bordeaux
Philippe FAUCHER	CHU Trousseau, Paris
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Marialuisa PARTISANI	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Corinne TAERON	ARCAT, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Roland TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Josiane WARSZAWSKI	INSERM U1022, Kremlin-Bicêtre



*Les parties surlignées du texte sont celles qui ont été modifiées ou ajoutées en mai 2018 à la précédente version du chapitre (octobre 2017).*

## Introduction

La santé reproductive, qui comprend à la fois la prévention des grossesses non désirées et le désir totalement légitime de devenir parents, occupe une place importante chez les femmes et hommes vivant avec le VIH. Ce chapitre aborde : le projet d'enfant (prise en charge préconceptionnelle), le dépistage du VIH dans le cadre de la procréation, la contraception et l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes et la prévention de la transmission mère-enfant.

## Désir d'enfant

Le désir d'enfant doit être abordé précocement dans le suivi d'une personne vivant avec le VIH, afin de lui permettre d'anticiper la baisse de fertilité liée à l'âge et de limiter les prises de risque par ignorance. Dès que la personne ou le couple manifeste son désir d'enfant, il doit recevoir des informations et des conseils adaptés à sa situation au cours d'une ou plusieurs consultations préconceptionnelles, dont le but est de préparer la grossesse en préservant la santé des membres du couple et du futur enfant. Dans tous les cas, l'objectif prioritaire est de maintenir une charge virale < 50 copies/ml. Par ailleurs, si la femme est porteuse du VIH, il s'agit de choisir une stratégie antirétrovirale selon les données actuellement disponibles pour optimiser les bénéfices et minimiser les risques liés à l'exposition prolongée du fœtus aux médicaments. Cette prise en charge peut être faite par le médecin référent VIH et/ou par un gynécologue ou obstétricien. Les COREVIH ont une place dans l'accès aux soins et l'organisation de ce dispositif préconceptionnel et dans l'orientation des couples vers des équipes assurant ce suivi. La discussion doit aborder aussi bien les choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. La procréation naturelle ou l'AMP peuvent être discutées en fonction du ou des membre(s) du couple porteur(s) du VIH et de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH ; b) de la fertilité et c) des méthodes de protection utilisées par le couple. Le « Treatment as Prevention » (TasP) est devenu désormais le moyen prioritaire de prévention. L'AMP, qui a joué un rôle important pendant des années pour permettre la procréation sans risque de transmission virale, est aujourd'hui essentiellement indiquée en cas de troubles de la fertilité.

## Données actuelles

### **Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et la procréation**

L'absence de transmission virale au sein de couples hétérosexuels ayant des rapports sans préservatif est établie dans des conditions de traitement antirétroviral bien pris, de charge virale plasmatique indétectable < 50 copies/ml depuis plus de 6 mois (TasP), d'absence de toute infection génitale chez les deux partenaires. Dans une méta-analyse (1), sur 2 848 personnes-années de suivi sans utilisation régulière de préservatifs, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale documentée <400 copies/mL (IC à 95 % = 0-0,01). L'étude permet d'estimer que le risque est inférieur à 1/10 000 par an dans ces conditions.

### **Données virologiques**

Chez les hommes non traités, le VIH est retrouvé dans le sperme, sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal, à des niveaux allant de 50 copies à 10<sup>7</sup> copies/mL, et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes. La possibilité d'une infection du spermatozoïde lui-même par le VIH est très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques. C'est le rationnel pour utiliser l'AMP après « lavage de sperme » comme moyen de prévention de la transmission.

Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines, avec un délai par rapport à la réduction de la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant rester détectable plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang (2). Plusieurs facteurs ont été décrits comme étant associés à la réplication locale dans le compartiment génital :

- 1) les infections ou inflammations génitales, même asymptomatiques ;

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

2) la faible diffusion de certains antirétroviraux (ARV), en sachant que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), le darunavir, et surtout la rilpivirine et les anti-intégrases (INI: raltegravir, elvitegravir et dolutegravir) atteignent les concentrations cibles dans le tractus génital ;

3) un réservoir viral cellulaire sanguin élevé ou un déficit immunitaire, reflété par un nadir de CD4 < 250 /mm<sup>3</sup> qui est souvent associé à un taux sanguin élevé d'ADN VIH-1 (3).

Des études effectuées dans le cadre de l'AMP indiquent que la présence du VIH dans le sperme est peu fréquente chez des hommes ayant une charge virale sanguine indétectable au long cours (3 à 5 % des patients) (4, 5). Toutefois, la recherche de virus peut être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant (6) (7). L'étude EVARIST menée chez des HSH traités efficacement confirme ces données (3) : lorsque la CV était < 50 copies/mL dans le sang, elle l'était également dans le sperme dans 92 % des cas. Dans les 8 % de cas restants, la charge virale séminale était très basse (médiane à 145 copies/mL), associée à un niveau élevé d'ADN VIH-1 dans le sang et elle n'était pas influencée par la présence d'IST. Chez la femme, la présence de virus dans les sécrétions cervicovaginales de femmes séropositives a été moins étudiée. Elle est également corrélée à la charge virale plasmatique (8, 9), mais le VIH peut être présent dans les sécrétions génitales même si la charge virale sanguine est indétectable (7).

L'ensemble de ces données ne remet néanmoins pas en question l'efficacité du traitement antirétroviral en terme de transmission du VIH, attestée par les résultats d'essais thérapeutiques et des études observationnelles.

### **Données sur la fertilité**

La fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté une fréquence accrue d'insuffisance ovarienne chez les femmes infectées par le VIH par rapport à des femmes non infectées du même âge (10) ; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette différence. Les taux de succès en AMP sont moins bons lorsque la femme est porteuse du VIH que chez des femmes de même âge séronégatives pour le VIH (11).

## Prise en charge préconceptionnelle

### **Prise en charge préconceptionnelle pour la femme vivant avec le VIH**

Le projet de grossesse n'est pas toujours explicite, mais il faut y penser chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée.

L'évaluation initiale comporte l'analyse des éléments suivants :

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immuno-virologique ;
- les traitements ARV et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances) ;
- les statuts sérologiques VHB et VHC ;
- le contexte de fertilité : grossesses précédentes, antécédents gynécologiques, antécédents de paternité ou d'infertilité chez le partenaire, âge de la femme ;
- la relation du couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

Le praticien doit répondre aux questions du couple et lui fournir des informations fondamentales :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les traitements ARV sont une prévention très efficace contre la transmission mère-enfant (TME) s'ils sont pris régulièrement ; les risques d'effets indésirables pour la mère et l'enfant sont faibles mais non nuls ;
- il s'agit de grossesses à risque nécessitant un suivi interdisciplinaire pendant la grossesse, puis un suivi pédiatrique de l'enfant pendant les premiers mois de vie.

### *Choix des stratégies thérapeutiques*

#### Préparation de la grossesse

Dans le cadre d'un projet de grossesse exprimé, chez une femme sous traitement, il faut anticiper et choisir des molécules compatibles avec la grossesse (Cf. paragraphe « Grossesse »). Chez une femme qui n'est pas encore traitée, la mise en route d'un traitement antirétroviral est nécessaire pour trois raisons :

1) l'intérêt de la femme elle-même à long terme ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) ;

2) réduire au maximum le risque de TME ;

3) réduire le risque de transmission au conjoint en cas de rapport sexuel sans préservatif.

Il est aussi conseillé, comme pour toute femme, de mettre à jour les vaccinations : rubéole-oreillons-rougeole, sous contraception, en cas de sérologie rubéole négative (sauf si elles ont déjà été correctement vaccinées deux fois dans leur vie ou en cas de déficit immunitaire franc), hépatite B (en cas de sérologie négative ou taux d'anticorps non protecteur, Cf. paragraphe « Vaccinations »), la coqueluche en l'absence de rappel de moins de 10 ans (Cf. calendrier vaccinal 2017), de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception et à poursuivre les 2 premiers mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'alcool, du tabac et d'autres toxiques.

#### **Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée**

Comme pour toute femme atteinte d'une pathologie chronique, plutôt que de formuler des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : infection opportuniste en cours, situation d'échec virologique, maladie sévère surajoutée (cancer, insuffisance rénale ou hépatique, HTAP, cardiopathie...), pathologie psychiatrique non contrôlée, situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme. L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'équipe pour améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou par le couple, ce qui lui permettra d'espérer concevoir un enfant dans les meilleures conditions.

#### **Prise en charge préconceptionnelle pour l'homme vivant avec le VIH**

Les praticiens doivent expliquer les conditions nécessaires pour une procréation naturelle sans risque, proposer une évaluation de la fertilité du couple et en cas d'anomalie l'orienter vers l'AMP.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme pour toute pathologie.

Il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

### **Co-infections par les virus des hépatites et procréation**

L'évaluation virologique et hépatique doit être effectuée avant la conception. Il faut informer du risque de transmission du VHB (plus exceptionnellement du VHC) au sein du couple et de la mère à l'enfant, des possibles toxicités médicamenteuses, notamment concernant la ribavirine, et l'association entre l'infection par le VHC et un risque accru de complications de la grossesse, notamment cholestases gravidiques et accouchement prématuré. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint s'il n'est pas immunisé.

#### **Recommandations concernant les traitements chez la femme**

Un traitement de l'infection par le VHC doit être envisagé avant la grossesse, selon les recommandations de l'AFEF<sup>1</sup> (Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »). La ribavirine est contre-indiquée pendant la grossesse et durant les 4 mois qui la précèdent, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal. Il n'existe pas encore de données sur l'utilisation des nouveaux médicaments de l'hépatite C chez des femmes enceintes ou allaitantes. Il est donc recommandé par l'AFEF de ne pas utiliser les agents antiviraux directs au cours de la grossesse et de l'allaitement et d'arrêter les anti-viraux anti VHC si une grossesse survient en cours de traitement.

En cas d'infection par le VHB, le traitement antirétroviral doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (Cf. chapitres « Initiation d'un premier traitement antirétroviral » et « Co-infections par les virus des hépatites »).

#### **Recommandations concernant les traitements chez l'homme**

Concernant le VHC, comme chez la femme, il est conseillé de traiter l'infection avant de débiter une grossesse. En effet, le VHC peut être détecté dans le liquide séminal, même si la transmission sexuelle de ce virus est rare, le plus souvent associée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel). Il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. En cas de traitement par ribavirine, il doit être arrêté par le père 7 mois avant la conception. Dans des cas exceptionnels où le projet de grossesse ne peut pas être différé de 7 mois, le couple peut être

---

<sup>1</sup> <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>

adressé en centre d'Assistance médicale à la procréation pour discuter de l'éventualité d'une congélation du sperme avant traitement.

Il n'y a aucune donnée publiée à ce jour sur l'impact des antiviraux directs anti-VHC sur les spermatozoïdes et il n'existe pas de recommandation spécifique à ce titre.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Certains travaux ont rapporté l'intégration d'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, voire une possibilité de transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon. En cas d'infection par le VHB, le traitement ARV doit inclure ténofovir et emtricitabine/lamivudine (Cf. chapitres [« Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#) et [« Co-infections par les virus des hépatites »](#)).

## Procréation naturelle

Grâce à l'efficacité des traitements ARV et des très faibles risques de transmission en conditions de succès virologique, la procréation naturelle avec le TasP est désormais considérée comme la première option.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être tentée par des couples mal informés ne respectant pas les conditions pour limiter le risque de transmission sexuelle. Ainsi, la procréation naturelle justifie un accompagnement médical et selon les situations psychologiques. L'évaluation médicale doit comporter l'analyse :

- des conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable depuis au moins 6 mois chez le partenaire séropositif ;
- des conditions locales : absence d'infection, d'inflammation et de plaie génitale chez les deux partenaires (confirmée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques), expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide) ;
- des conditions de fertilité, au minimum par l'interrogatoire, En cas d'antécédents d'infertilité féminine ou masculine, de cycles menstruels irréguliers, voire d'aménorrhée, d'infection pelvienne, ou d'âge de la femme > 35, le couple doit être adressé d'emblée à un spécialiste de l'AMP ou d'un gynécologue-obstétricien, qui pourra prescrire au cas par cas des explorations complémentaires et proposer une orientation en AMP si nécessaire.

## Assistance médicale à la procréation (AMP)

Aujourd'hui, l'AMP a pour principale indication de traiter une infertilité, que l'homme, la femme ou les deux soient porteurs du VIH et/ou des virus des hépatites B ou C. Il s'agit aussi d'un moyen de prévention du risque de transmission du VIH dans un couple sérodifférent. L'AMP avec sperme préparé (« lavé ») a été à l'origine des programmes d'AMP à risque viral à partir de 2001 en France et a été pendant plusieurs années l'option offrant la meilleure sécurité. Une revue portant sur 20 programmes d'AMP n'a trouvé aucune contamination sur 9 466 cycles lorsque l'homme est porteur du VIH (12). Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant *via* l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc le même qu'après une grossesse spontanée.

Grâce au concept du TasP, cette approche n'est plus recommandée de première intention, même si elle reste une alternative. D'ailleurs, en cas de demande d'AMP pour infertilité, un traitement antirétroviral reste naturellement recommandé pour la ou les membres du couple vivant(s) avec le VIH.

### Différentes modalités d'AMP

En cas d'échec des tentatives de procréation naturelle ou d'auto-inséminations, un délai d'un an semble raisonnable pour proposer un bilan d'infertilité lorsque la femme est jeune et qu'il n'y a pas d'antécédent notable. L'exploration est recommandée sans délai en cas d'antécédent d'infertilité, de pathologie pourvoyeuse d'infertilité (par exemple infection pelvienne, grossesse extra-utérine ou endométriose), ou lorsque l'âge est > 35 ans, pour éviter une perte de chance de succès lors d'une éventuelle AMP. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante. On conseille donc de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple, et que le contrôle de l'infection à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant.

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Avant d'envisager une AMP, un bilan de fertilité est nécessaire chez les deux partenaires. Pour l'homme sont proposés au minimum un spermogramme et un examen clinique. Pour la femme, sont évalués l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coelioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Les sérologies exigées avant toute AMP sont : syphilis, VIH, VHC et VHB chez les deux partenaires, rubéole et toxoplasmose chez la femme.

Dans certains cas d'infertilité, notamment de cause féminine, des traitements médicaux ou chirurgicaux hors-AMP peuvent être proposés.

Pour toute AMP, lorsque l'homme est porteur du VIH, une sélection des spermatozoïdes est effectuée. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique, une autre est congelée pour être utilisée si la recherche de virus est négative. En cas de VIH-2, l'analyse virologique doit être réalisée dans un laboratoire de référence du VIH-2.

La méthode la plus simple d'AMP est l'insémination artificielle intra-utérine (IIU), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine. Les chances de succès en l'absence de pathologie tubaire chez la femme sont d'environ 15-20 % par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois jusqu'à 6 fois.

La fécondation in vitro (FIV) comporte une stimulation ovarienne, une ponction transvaginale sous échographie, puis la mise en présence des spermatozoïdes et des ovules. En cas de sperme très déficient, on propose la micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = Intra-Cytoplasmic Sperm Injection). Les embryons obtenus sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 % par cycle. On peut faire deux ou trois tentatives par an. L'Assurance-maladie prend en charge un maximum de 4 tentatives. Le transfert d'éventuels embryons congelés permet des chances supplémentaires à chaque tentative.

### État des pratiques

L'AMP pour les patients infectés par le VIH est proposée dans 12 régions en France (dont les Antilles). Selon l'Agence de la biomédecine<sup>2</sup>, l'activité d'AMP en contexte viral VIH diminue progressivement en raison de l'extension du conseil pré-conceptionnel et de la procréation naturelle. En France, 688 tentatives (insémination, FIV/ICSI, transfert d'embryon congelé) ont été réalisées en 2014 dans un contexte de VIH, aboutissant à la naissance de 82 enfants, tous non-infectés par VIH. L'activité d'AMP en contexte viral VIH concerne désormais pour moitié des femmes infectées et majoritairement des couples infertiles. Elle représente 0,5 % du total des tentatives d'AMP intraconjugales. Les taux de grossesse sont moins bons lorsque la femme est infectée que lorsqu'il s'agit de l'homme. Seulement la moitié des couples pris en charge dans un centre d'AMP et concernés par le VIH aura finalement un enfant. Par ailleurs, selon les données de la cohorte EPF, environ 4 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH ont eu recours à un traitement d'infertilité (AMP ou traitement médical ou chirurgical autre que l'AMP) pour obtenir leur grossesse.

Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, avec des délais longs (jusqu'à 12-18 mois) comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral. Comme pour les autres couples infertiles, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne, qui chute à partir de 35 ans. Les protocoles sont contraignants pour la femme. La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples qui favorisent les pathologies périnatales, notamment un taux élevé de prématurité. Selon l'Agence de la biomédecine il existe un bon équilibre entre l'offre et la demande mais une mauvaise répartition de l'activité sur le territoire impose des déplacements importants à certains couples.

### AMP en cas d'anomalies extrêmes du sperme

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, l'ICSI avec des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte est proposé par certaines équipes spécialisées après évaluation par l'équipe pluridisciplinaire et information des couples. Plusieurs séries ont été rapportées sans aucun cas de transmission, même si les effectifs sont insuffisants pour affirmer un risque nul (13-16). Cette approche est autorisée selon des pratiques de laboratoire précisées dans le guide de bonnes pratiques révisé en 2017 (Cf. *infra*), si la charge virale sanguine est indétectable environ 6 mois avant et dans le mois qui précède le prélèvement.

<sup>2</sup> <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>



## Don de gamètes

Le recours à des gamètes de donneur(se) (indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB) est une alternative pour les couples dont l'un des membres présente une stérilité non traitable. Ces couples doivent pouvoir être pris en charge comme les autres couples stériles sans discrimination. Le don d'ovocyte étant insuffisamment développé en France, certains couples consultent à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

## En pratique : conditions d'accès à l'AMP applicables aux couples concernés par le VIH

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de bioéthique de 2011<sup>3</sup>. L'infection à VIH ne doit pas mener à une discrimination dans la prise en charge en AMP. Ces activités sont réalisées en toute sécurité dans des centres ayant mis en place des procédures et des circuits spécifiques conformément aux règles de bonnes pratiques en AMP, qui ont été récemment simplifiées par l'Arrêté du 30 juin 2017<sup>4</sup>.

Selon les conditions habituelles actuelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral (art L2141-2 du CSP, susceptible néanmoins d'évolution suite aux positions du Comité Consultatif National d'Ethique):

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

Les actes de virologie et d'AMP sont pris en charge à 100 % par l'Assurance-maladie (demande spécifique distincte de celle de l'ALD pour l'infection par le VIH). Les bénéficiaires de l'aide médicale d'État ne sont pas éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43<sup>e</sup> anniversaire de la femme.

Concernant spécifiquement le contexte VIH, les grandes règles (sans détailler les procédures de laboratoire et la validation de la sécurité virologique) sont les suivantes :

La prise en charge doit être faite par une équipe pluridisciplinaire, comportant les spécialistes de l'AMP, un virologue (microbiologiste), un psychologue ou psychiatre et un médecin spécialiste du VIH et en cas de co-infection un spécialiste des hépatites B et C. Le médecin qui suit l'infection à VIH, ainsi que son médecin traitant lorsque c'est jugé nécessaire, sont associés à la réflexion sur la prise en charge en AMP.

Conformément aux recommandations en vigueur, le patient infecté par le VIH est traité et suivi pour son infection pendant toute la durée de la prise en charge en AMP. Ce suivi est vérifié par l'équipe médicale.

En cas de pathologie grave concomitante, la prise en charge en AMP est discutée en tenant compte des perspectives de guérison ou de stabilisation de la pathologie.

L'infection VIH est contrôlée au vu du taux de CD4 (supérieur à 200/mm<sup>3</sup> sauf exception médicalement justifiée) et de la charge virale plasmatique indétectable, mesurés par deux bilans successifs, autant que possible espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP. Pour une prise en charge en préservation de la fertilité d'un patient présentant une infection VIH connue, un contrôle dans les jours qui précèdent la conservation est acceptable.

Ultérieurement, la valeur de la charge virale est vérifiée au moins tous les 3 mois pendant toute la durée de la prise en charge.

Dans les cas exceptionnels où l'infection n'est pas traitée ou que la charge virale, bien que stable et contrôlée, ne soit pas strictement indétectable, la prise en charge en AMP est discutée par l'équipe pluridisciplinaire au cas par cas.

Si la femme est infectée par le VIH, une prise en charge préconceptionnelle adaptée à l'infection virale est organisée avant la mise en œuvre de l'AMP.

Dans les cas exceptionnels où le patient n'est pas traité et a en outre une charge virale VIH1 plasmatique indétectable, des investigations virologiques complémentaires sont nécessaires.

En cas d'infection par le VIH2, la recherche d'ARN viral est faite dans un laboratoire ayant l'expertise de la technique de mesure de la charge virale VIH2.

<sup>3</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102&dateTexte=&categorieLien=id>

<sup>4</sup> [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20170630\\_rbpamp.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20170630_rbpamp.pdf)



Pour la personne non infectée du couple, une sérologie VH-I est effectuée au plus tôt dans les quinze jours qui précèdent la tentative d'AMP. Une sérologie VIH est effectuée un mois et trois mois après la tentative d'AMP chez la conjointe d'un homme infecté par le VIH.

### ***Demandes d'adoption***

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler son statut VIH lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude.

### ***Quelle est la place en 2017 d'autres mesures visant à diminuer le risque de transmission du VIH dans le couple en cas de projet de grossesse ?***

Lorsque le couple, après avoir été bien informé sur les connaissances actuelles opte pour la procréation naturelle, la principale recommandation est d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable au long cours (plus de 6 mois) chez le/la partenaire vivant avec le VIH, par un traitement antirétroviral.

Il est nécessaire de traiter toute infection ou lésion génitale chez l'un des partenaires.

En revanche, aucune autre mesure n'apporte un bénéfice additionnel démontré en cas de « TasP » bien mené, qu'il s'agisse de la mesure de la charge virale dans le sperme, de la PrEP ou des rapports sexuels ciblés.

La mesure de la charge virale séminale est prise en charge uniquement en procréation médicalement assistée. Dans le cadre de la procréation naturelle, l'intérêt théorique serait de dépister les rares cas où le traitement ne supprime pas l'excrétion du VIH dans le sperme malgré une charge virale sanguine indétectable. Cependant, un résultat ponctuellement négatif n'exclut pas une excrétion virale intermittente. Par conséquent, il n'est pas recommandé de pratiquer ces tests sur le sperme.

Le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire une PrEP dans le seul objectif d'une procréation naturelle dans un couple séro-différent. Dans cette situation, la prévention la plus efficace repose sur la TasP. Si une charge virale plasmatique < 50 copies/mL du partenaire vivant avec le VIH est atteinte et maintenue, il n'y a pas lieu de prescrire une PrEP. ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#))

En l'absence de contrôle de la charge virale, le groupe d'experts déconseille la procréation naturelle et conseille l'utilisation systématique des préservatifs. Pour les couples séro-différents qui décident d'avoir un enfant malgré une situation d'échec virologique ou en cas de traitement d'une durée insuffisante, les experts considèrent qu'il faut les informer sur les autres moyens de réduction de risque qui ont été validés (17) :

1. Si la femme est porteuse du VIH, l'auto-insémination permet d'éviter le risque de transmission dans le couple, mais laisse entière la question du risque de TME. La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicide) après un rapport avec préservatif, soit dans un réceptacle (par exemple un verre). Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien) mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif. Le sperme peut être prélevé dans une seringue de 10 ml (ou tout autre moyen) et déposé au fond du vagin en période pré-ovulatoire ;
2. Dans le cas où l'homme est porteur du VIH en l'absence de contrôle de la charge virale, pour protéger la femme, l'aide médicale à la procréation (AMP) serait une option possible de prévention de la transmission virale dans le couple, chaque demande devant alors être discutée en RCP.
3. En pratique, dans certaines situations, la procréation naturelle n'est pas raisonnable et l'AMP n'est pas réalisable non plus à court/moyen terme. C'est par exemple le cas lorsque la PVVIH du couple a une charge virale détectable, ou indétectable depuis moins de 6 mois et/ou des doutes sur la prise parfaite du traitement antirétroviral, lorsque la femme a plus de 35 ans et/ou une fonction ovarienne réduite, lorsqu'il ne s'agit pas d'un couple répondant aux critères d'éligibilité à l'AMP. Si malgré tout, le couple fait part de son choix d'avoir des rapports sans préservatifs, deux mesures de réduction de risque sont à proposer, de manière combinée, après information du couple selon chaque situation individuelle :

- la PrEP, dans la mesure où elle répond alors aux indications plus générales de son AMM ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)) ;
- au moment de rapports ciblés à la période d'ovulation en utilisant les préservatifs à tout autre moment, afin de limiter l'exposition. Une courbe ménothermique peut aider à cibler les tentatives dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation (problèmes de coût).

Au total, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités adaptées à sa situation en fonction des résultats de l'évaluation virologique et de fertilité (*Cf. supra*). Ces informations doivent être intégrées à un dialogue d'ensemble sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité. Cet accompagnement ne peut s'envisager qu'au cas par cas et lors d'entretiens en face-à-face, impliquant le partenaire séronégatif.

Dans tous les cas, un suivi de la sérologie VIH chez le partenaire non infecté est recommandé. Ce suivi doit être au minimum tous les 6 mois et rapproché si la charge virale de la PVVIH n'est pas contrôlée et lorsqu'il s'agit d'une femme devenant enceinte par précaution vis-à-vis de l'enfant à naître.

## Contraception

Dans l'étude Vespa2, la moitié des femmes vivant avec le VIH ont un besoin de contraception fiable et bien tolérée, qui est insuffisamment couvert (18). En pratique, il est nécessaire que chaque femme puisse choisir le moyen le plus adapté en fonction de l'efficacité, les risques ou contre-indications, l'acceptabilité et le prix, ce qui évolue au cours de son suivi et de sa vie affective et sexuelle. La question des interactions des contraceptifs hormonaux avec certains antirétroviraux est un des éléments pour le choix ([Cf. annexe pharmacologique](#)). En effet, de telles interactions ne semblent pas réduire l'efficacité du traitement antirétroviral, mais pourrait dans certains cas diminuer l'efficacité des contraceptifs, ce qui toutefois a été peu documenté voire peu étudié.

### Le préservatif

Les préservatifs masculin et féminin ont l'intérêt de protéger contre la transmission du VIH et des autres IST. Ils peuvent s'intégrer dans une prévention combinée avec un moyen contraceptif plus fiable. Dans certains couples sérodifférents qui utilisent le préservatif masculin lors de chaque rapport, celui-ci peut faire office de méthode contraceptive avec une bonne efficacité (97 % en cas d'utilisation parfaite). Il faut l'informer de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence en cas d'oubli, de rupture ou de glissement du préservatif.

Par ailleurs, en cas de rapports sexuels pendant la menstruation ou lors de saignements intermenstruels, on conseillera d'utiliser des préservatifs pour éviter le risque accru de transmission du VIH, d'autant plus si la charge virale est détectable chez la femme.

### La contraception d'urgence

L'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz, de névirapine ou d'étravirine, inducteurs enzymatiques. Pour conserver une même efficacité, il est recommandé par l'ANSM de doubler la dose de Levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg<sup>5</sup>. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques. Il ne faut pas oublier le dispositif intra-utérin (DIU), la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité malgré l'infection par le VIH, jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

### La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (pilule, patch, anneau vaginal), est utilisable sans qu'il n'y ait de contre-indication du seul fait de l'infection par le VIH.

En France, par précaution, les RCP de certains ARV déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés chez les femmes traitées par IP/r, elvitegravir, ou INNTI inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine). Cependant plusieurs ARV en plus des INTI ne posent pas de problème d'interactions avec la contraception hormonale : certain INNTI tel que la rilpivirine, les anti-intégrases raltégravir et dolutégravir, ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide.

<sup>5</sup> <https://www.vidal.fr/actualites/20731/contraception-d-urgence-levonorgestrel-nouvelles-recommandations-aux-utilisatrices-d-inducteurs-enzymatiques/#FUUIQtkjrjQXfwFR.99>

La névirapine et l'efavirenz réduisent l'efficacité contraceptive en raison d'une diminution des taux plasmatiques de la composante progestative, car l'efficacité contraceptive est liée essentiellement à l'activité antigonadotrope du progestatif. L'effet inducteur de l'étravirine sur le métabolisme des progestatifs est plus modéré, probablement sans conséquence clinique. L'effet des IP/r est complexe, ils entraînent la diminution de concentration de l'éthinyl-œstradiol mais une augmentation ou une diminution modérée du progestatif associé étudié (augmentation de norgestimate particulièrement avec ATV/r, diminution de norethindrone, augmentation de levonorgestrel) par induction des glucuronosyltransférases et de certains cytochrome P450 ou inhibition du CYP3A et ne devrait donc pas modifier l'efficacité contraceptive (19). Le cobicistat est inhibiteur du CYP3A, mais son effet sur les contraceptifs est encore mal étudié (19). associé à l'elvitegravir, il diminue les concentrations d'éthinyl estradiol et augmente les concentrations de progestatifs. Les conséquences cliniques de cette interaction sont mal connues, sans qu'il n'y ait de contre-indication formelle.

L'utilisation d'atazanavir boostée par le ritonavir augmente fortement la concentration du progestatif norgestimate mais diminue celle de l'éthinyl-œstradiol (EE). Concernant la combinaison fixe elvitegravir/cobicistat/ ténofovir/emtricitabine, il y a une réduction de la concentration d'EE et une forte augmentation de celle du progestatif 17-deacetyl norgestimate. Une option envisageable est d'associer ces associations antirétrovirales avec une pilule œstroprogestative contenant 30 microg d'éthinyl œstradiol (19).

Le retentissement clinique possible des interactions entre éthinylestradiol, progestatifs et ARV reste mal étudié. Des études en Afrique n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux de grossesse sous œstro-progestatifs selon la concomitance d'un traitement ARV (20), mais le taux global d'échec contraceptif était élevé. Tout prescripteur (gynécologue, généraliste, sage-femme et autres) de s'informer sur ces interactions avant la prescription. En cas d'interaction, il peut être décidé soit de maintenir le traitement antirétroviral et choisir un moyen contraceptif non hormonal, soit de changer de traitement antirétroviral. Cependant, l'existence d'une interaction n'est pas en soi une contre-indication formelle, à condition d'en informer les femmes.

Par ailleurs, la contraception œstroprogestative augmente le risque artériel thrombo-embolique chez les femmes à risque (tabagisme, HTA, surpoids...). Il faudra s'assurer, avant de prescrire cette contraception, que le terrain vasculaire n'est pas défavorable, surtout à partir de 35 ans, et compte tenu des syndromes métaboliques chez les femmes traitées.

Plusieurs études évaluant la charge virale dans les sécrétions génitales comme marqueur du risque de transmission du VIH ont montré une augmentation de la charge virale cellulaire (ADN-VIH) chez les femmes prenant une contraception œstroprogestative. Les conséquences cliniques de ces observations restent à définir dans le contexte de femmes avec un contrôle virologique prolongé sous traitement.

### **La contraception progestative par voie orale**

Les concentrations sériques des progestatifs étudiés, levonorgestrel, étonorgestrel et norgestimate, sont diminuées en cas de prise de certains ARV : efavirenz (diminution de 83 %), névirapine, lopinavir/r et darunavir/r. En revanche, la contraception progestative paraît compatible avec les INTI, l'atazanavir (avec ou sans ritonavir), les INNTI de deuxième génération et les inhibiteurs d'entrée et anti-intégrases. La contraception par microprogestatifs per os comporte d'autres inconvénients chez la femme infectée par le VIH : augmentation de la charge virale cellulaire dans les sécrétions génitales et surtout spotting et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme infectée par le VIH.

### **L'implant contraceptif**

L'étonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une interaction enzymatique avec les ARV (inhibiteurs de protéase, ritonavir, cobicistat, efavirenz, plus discutée pour névirapine), entraînant une diminution de sa concentration qui pourrait conduire à diminuer l'efficacité contraceptive de cette méthode. En pratique, la prise d'efavirenz est associée à un triplement du taux d'échecs sous implant progestatif (20, 21). L'implant à l'étonorgestrel peut être utilisé chez les femmes traitées par les autres antirétroviraux disponibles.

## **La contraception injectable par médroxyprogestérone (Depo-provera®)**

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la médroxyprogestérone n'est pas altérée par les ARV. Etant donné que la dose de progestatif est élevée, même une diminution par induction enzymatique a peu de risque de compromettre son efficacité, ce qui est confirmé par des études menées en Afrique. Cette méthode est peu utilisée en France. Les experts la déconseillent hormis cas particuliers.

## **Les dispositifs intra-utérins (DIU)**

Les femmes infectées par le VIH n'ont pas d'augmentation du risque d'infection génitale haute par rapport aux femmes non infectées et un essai randomisé a validé l'utilisation du DIU en présence d'une infection par le VIH (22). Par ailleurs, les complications liées à la pose d'un DIU ne sont pas plus fréquentes chez les femmes infectées. Du point de vue du risque de transmission du VIH, aucune des études sur l'utilisation du DIU au cuivre ou du DIU au levonorgestrel (LNG-DIU) n'a réussi à montrer une augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales. Enfin, 20 % des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles. Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes ayant un état immunovirologique satisfaisant.

## **La contraception définitive (stérilisation)**

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples qui ne veulent plus d'enfant. C'est maintenant une procédure chirurgicale simple, qu'il s'agisse de la vasectomie ou de la stérilisation par voie hystéroscopique.

## **Interruption volontaire de grossesse (IVG)**

L'apparition des traitements ARV actifs a permis de réduire chez les femmes infectées par le VIH le nombre d'IVG qui était auparavant motivées par la crainte d'avoir un enfant infecté ou de ne pas pouvoir élever un enfant du fait de l'évolution de la maladie. Cependant la sous-utilisation de contraceptifs efficaces, les échecs contraceptifs (dont certains possiblement liés à des interactions médicamenteuses) et l'existence de rapports non protégés conduisent encore certaines femmes à des grossesses non prévues. On sait peu de chose sur la pratique de l'IVG chez les femmes infectées par le VIH. Une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation de la morbidité infectieuse après la pratique d'une IVG chirurgicale. Aucune étude clinique n'a examiné la pratique de l'IVG médicamenteuse mais plusieurs notions pharmacologiques doivent être connues concernant l'utilisation de la mifépristone :

- il faut rappeler que la mifépristone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale sévère ;
- la mifépristone est métabolisée par le cytochrome p450 que certains ARV peuvent inhiber ou activer. En cas de diminution du taux plasmatique de mifépristone liée à une induction du cytochrome p450 par certains ARV, il est peu probable que l'efficacité de l'avortement médicamenteux soit diminuée. En effet il a été montré que la réduction de la dose de mifépristone à 100 mg (au lieu des doses de 600 ou 200 mg utilisées habituellement) conserve une très bonne efficacité.

Il n'y a pas de particularité de l'antibioprophylaxie et de la contraception post-IVG dans le contexte de l'infection par le VIH. Enfin, il est possible de poser un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.

## **Dépistage du VIH et procréation**

Le dépistage du VIH chez les deux membres du couple doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : grossesse, consultation préconceptionnelle, infertilité, contraception, interruption volontaire de grossesse. Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche globale des recommandations (Cf. chapitre « Dépistage et prévention »). Le dépistage des autres infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

## **Chez la femme enceinte**

Le dépistage sérologique de l'infection par le VIH conditionne l'accès de la femme à la prévention de la TME. Il doit être systématiquement proposé à l'occasion du premier examen prénatal (loi n° 93-121,

article 48, du 27 juillet 1993). La femme enceinte peut refuser le test, ce qui se produit exceptionnellement. Dans ces cas, le dialogue doit permettre de comprendre les motifs de réticence et d'exposer le bénéfice du dépistage pour la future mère et l'enfant. Si cette dernière maintient son refus, la proposition sera renouvelée plus tard pendant la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de la HAS et du plan 2010-2014, de proposer un nouveau test au 6<sup>e</sup> mois, voire à l'accouchement (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou conjoint infecté par le VIH ; partenaire originaire de pays de forte endémie ;
- partenaire ou conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples.

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

### ***Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte***

Le dépistage du VIH doit lui être proposé (avant la grossesse et / ou au cours de l'examen du 4<sup>e</sup> mois), car en cas d'infection méconnue, une primo-infection maternelle peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque élevé de transmission du virus à l'enfant. En effet, parmi les enfants nés en France infectés par le VIH, la principale cause est la survenue d'une infection par le VIH chez la mère en cours de grossesse (ou d'allaitement) alors qu'elle était séronégative en début de grossesse (23).

### ***Lors de l'accouchement***

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse ou chez une femme vivant avec un partenaire séropositif et non dépistée depuis plus de 6 semaines, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide.

## **Grossesse**

Aujourd'hui, la majorité des femmes enceintes vivant avec le VIH ont un traitement antirétroviral au long cours avant de débuter la grossesse. Si la femme n'a pas encore été traitée, le traitement est toujours indiqué pendant la grossesse pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). En effet, le contrôle de la charge virale est le moyen le plus efficace de prévention de la transmission virale (24).

Les choix des molécules à utiliser et du moment pour débuter le traitement s'intègrent dans une stratégie qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, de l'évaluation des bénéfices et risques connus des médicaments et de l'adhésion de la femme. Les grossesses des femmes infectées sont considérées comme des grossesses à risque, qui requièrent un suivi pluridisciplinaire individualisé.

### ***Données épidémiologiques françaises***

Environ 2 pour 1 000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1 500 naissances par an. L'Enquête périnatale française (EPF, Cohorte ANRS), dont on estime qu'elle couvre les trois quarts des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH, permet de décrire les caractéristiques actuelles (pour 2014) de ces femmes : 80 % sont originaires d'Afrique subsaharienne, la majorité n'ont pas d'activité professionnelle, 40 % ne vivent pas en couple, 20 % n'ont pas divulgué leur statut sérologique au géniteur. Néanmoins, 85 % connaissent leur séropositivité et 76 % sont déjà sous traitement avant de débuter leur grossesse.

### ***Prévention de la transmission mère-enfant***

Grâce notamment aux traitements ARV, le taux de TME du VIH-1 en France métropolitaine est passé à 0,3 % sur la période 2010-2015 (contre 15-20 % en l'absence de traitement). Cependant, on ne connaît pas le nombre d'enfants qui sont infectés alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion méconnue pendant la grossesse.

Les échecs de la prévention sont liés moins à des échecs de traitement qu'à des échecs de prise en charge. Dans la cohorte EPF, 1 % des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse, principalement parce qu'elles l'ont refusé ou ne prennent pas le traitement prescrit. Néanmoins,



l'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière et reste difficile dans les DFA.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste quelques cas résiduels de transmission. On connaît les principaux facteurs de risque (25, 26) : défauts d'observance, début de traitement tardif, accouchement prématuré.

L'efficacité de la prévention est liée au succès virologique plutôt qu'au type de traitement (nombre et classes des molécules) (24). En pratique, l'objectif à atteindre est bien une charge virale indétectable < 50 copie/ml. Le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant. Dans l'EPF (données 2014), la charge virale à l'accouchement est < 400 copies/mL chez 97 % des femmes et < 50 copies/mL chez 87 %.

Le risque de transmission virale augmente proportionnellement à la charge virale à l'accouchement. Il est par ailleurs lié à la durée du traitement. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement antirétroviral est débuté précocement (12) et que le contrôle virologique est obtenu bien avant l'accouchement (26). Lorsque la femme débute le traitement antirétroviral pendant la grossesse, un accouchement prématuré aussi bien qu'un début de traitement tardif peuvent compromettre le succès.

Les données de l'EPF montrent que le risque de transmission est proche de zéro (0/2651 ; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % : 0.1 %) lorsque le traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse et si la charge virale est < 50 copies/mL lors de l'accouchement (24).

### **Impact des ARV sur la grossesse**

Les données sont issues davantage d'études de cohorte et de registres que d'essais thérapeutiques. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont peu informatifs. Le seul ARV à disposer d'une AMM spécifique pour la femme enceinte est la zidovudine. Les RCP de la lamivudine et de l'atazanavir comportent des mentions de leur utilisation pendant la grossesse, sans que celle-ci ne soit spécifiée comme une indication du médicament. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication explicite est l'efavirenz. Pour les autres ARV, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les ARV.

#### **Issues de grossesse sous ARV**

La grossesse chez une femme vivant avec le VIH est clairement une grossesse à risque. En effet, les issues de grossesse défavorables sont plus fréquentes chez les femmes vivant avec le VIH que dans la population générale. Le taux d'accouchement prématuré est de 15 % dans l'EPF, le double du taux dans la population générale en France. Cette augmentation est associée à la prise de multithérapies, en comparaison avec les monothérapies et bithérapies de INRTI utilisées auparavant (27). Il s'agit principalement de prématurité modérée, sans risque vital pour l'enfant, et sans augmentation de transmission du VIH. En France, il n'a pas été trouvé de risque accru de mort fœtale ni de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux ARV (28), contrairement à ce qui a été rapporté dans des cohortes dans certains pays (29).

L'association avec le traitement ARV ressort dans de très nombreuses études, même après ajustement sur les autres facteurs connus. En effet, il existe de nombreux facteurs de risque dans cette population, précarité, stigmatisation, problèmes d'ordre psycho-sociaux, et une forte proportion de femmes d'origine africaine, dont la morbidité obstétricale est plus élevée que dans d'autres populations. L'infection à VIH joue un rôle, notamment en cas de déficit immunitaire, associé à un état inflammatoire chronique. Récemment, l'essai randomisé Promise en Afrique et en Inde a confirmé que la multithérapie (à base de ritonavir/r) était significativement liée à une augmentation du taux de prématurité.

Les effets indésirables chez la femme traitée sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Toutefois, on constate dans l'EPF (30) une incidence élevée d'élévation des transaminases, qui atteint 16,7 % (959/5 748 grossesses), l'incidence des cytolyses sévères (grade 3-4) étant de 2 % (112/5748).

Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données concernant l'abacavir ne suggèrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B\* 5701).

Concernant les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI), les seules données disponibles portent sur la nevirapine et l'efavirenz ; il n'existe aucune donnée sur la tolérance de la rilpivirine ou de l'etravirine



chez la femme enceinte. La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité lors de l'introduction du traitement (hors monodose). Quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des femmes enceintes en Europe. Pour l'efavirenz, il n'existe pas de données indiquant que la grossesse augmente ou non le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques.

La grossesse est un facteur de risque de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, cependant la plupart des études de cohorte ne montrent pas d'augmentation du taux de diabète gestationnel chez les femmes VIH+ prenant des IP.

L'impact des traitements ARV sur le risque d'HTA gravidique et de prééclampsie reste controversé, les résultats de divers études cas/témoins étant contradictoires.

### **Toxicité chez l'enfant**

#### *Passage transplacentaire*

Lors des premières préventions de la transmission mère-enfant par zidovudine et par névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie ; il s'agit historiquement de la première application de la PrEP. Toutefois, l'exposition aux médicaments *in utero* peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus (31, 32). Le passage transplacentaire diffère selon les molécules. L'enfuvirtide est le seul ARV qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les INTI et INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique (33). Les IP ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20 % des concentrations maternelles pour les IP potentialisés par le ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir, darunavir), avec des variations interindividuelles importantes. Les INI (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir) semblent bien traverser le placenta (34 , Maliakkal, 2016 #7696).

#### *Tératogénicité*

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. Le seul ARV contre-indiqué au premier trimestre pour son risque tératogène est l'efavirenz. Ce risque a été contesté par certaines publications, ce qui a mené certains groupes d'experts à autoriser sa prescription en période péri-conceptionnelle (OMS, USPHS), mais des données de la cohorte EPF montrent une augmentation significative du taux de malformations du système nerveux central en cas d'exposition à l'efavirenz au premier trimestre (35). Ce travail montre aussi une augmentation des cardiopathies congénitales associées à l'exposition à la zidovudine, confirmé dans une étude plus récente (36). Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour le ténofovir et l'abacavir, les études de cohorte et registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif. Dans une seule étude de cohorte, l'utilisation de l'atazanavir au 1<sup>er</sup> trimestre était associée à une augmentation de malformations cutanées et musculo-squelettiques (37) ; cette association n'a jamais été retrouvée dans des études animales ni d'autres études de cohorte à ce jour. Concernant le dolutégravir, un signal sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise de dolutégravir en début de grossesse est issu d'une grande étude observationnelle au Botswana dans laquelle une analyse préliminaire réalisée au printemps 2018 a identifié 4 cas d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) parmi 426 enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir et débutée avant la conception. Cela représente une incidence observée d'AFTN de 0,9 %, plus élevée que l'incidence attendue dans cette étude (0,1 %). Des données complémentaires sont attendues. Auparavant, dans une première petite série de 21 femmes enceintes, des anomalies congénitales très disparates, mais pas d'AFTN, avaient été rapportées chez 4 enfants (38), des données préliminaires rassurantes sur l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse avaient été présentées à l'IAS (Paris - juillet 2017) puis énoncées dans une publication colligeant la littérature publiée jusqu'à présent (Hill A et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. J Virus Erad. 2018 ;4 :66-71).

#### *Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance, réversibles après l'arrêt de l'exposition*

Leur survenue peut être anticipée au regard de la toxicité connue de la molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés liés à l'immaturation physiologique du fœtus et du nouveau-né et/ou à un comportement pharmacologique particulier de la molécule en période périnatale. Ainsi une anémie macrocytaire modérée et transitoire – principal effet délétère attendu de la zidovudine – a été observée chez le nouveau-né exposé *in utero* dès le protocole princeps. Attendue aussi, mais dans une moindre proportion, l'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ un enfant sur trois, témoignant d'une altération mitochondriale induite par la zidovudine. L'évaluation de la toxicité mitochondriale

foétale et néonatale de la zidovudine a fait l'objet d'une attention particulière. L'impact de cette altération mitochondriale – au-delà de l'hyperlactatémie asymptomatique – reste à définir, notamment sur le système nerveux central (39). L'impact des autres molécules de la classe des INTI est beaucoup moins bien connu. Ainsi, le ténofovir est associé à une diminution de la densité minérale osseuse à la naissance dans certaines études (40), toutefois d'autres travaux n'ont pas confirmé ces données et il n'a pas été montré d'impact sur la croissance des enfants à ce jour. Il reste à étudier avec des marqueurs biologiques adaptés aux nouveau-nés la toxicité éventuelle sur le tubule rénal. Les risques du traitement par TDF ont fait l'objet de deux méta-analyses récentes (41, 42), dont les conclusions sont globalement rassurantes.

Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont toujours possibles. Des enfants exposés en *pre- et post-partum* au lopinavir/ritonavir peuvent en effet présenter une dysfonction surrénalienne (Cf. section « Nouveau-né ») ; cet effet n'a pas été décrit après une exposition limitée à la grossesse sans exposition postnatale (43).

#### *Mortalité périnatale et postnatale*

Dans la méta-analyse (41) comportant l'essai Promise (44) et l'étude DASH (45), le risque de mortalité néonatale était accru après exposition in utero à une trithérapie avec TDF vs une trithérapie avec ZDV (RR=5.65 ; IC95 1.70-18.79). Cette relation n'a été observée qu'en association avec le lopinavir/ritonavir. Il convient de noter que ces données troublantes sont issues d'Afrique et d'Inde, où les mortalités périnatale et infantile sont élevées. Une analyse observationnelle est en cours dans l'EPF, dont les données préliminaires (non publiées) ne montrent pas d'augmentation globale de la mortalité néonatale associée à l'exposition au TDF, cependant une augmentation significative de la mortalité néonatale est observée parmi les prématurés de moins de 28 SA exposés au TDF vs ZDV, associés aux IP/r. Les données de l'EPF comportent de nombreux biais d'indication, et les essais randomisés dans des pays du sud ne sont pas transposables à la situation française. A ce jour aucune recommandation internationale n'a à notre connaissance mis en garde contre l'utilisation du ténofovir chez la femme enceinte. Il n'existe à ce jour aucune donnée suite à l'exposition maternelle au TAF.

#### **Impact à long terme**

L'identification d'éventuels effets à long terme – non cliniquement décelables à la naissance – est la question la plus difficile. La génotoxicité potentielle de la zidovudine, et plus généralement des analogues nucléosidiques qui tous possèdent à des degrés divers une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, obligent à une réflexion sérieuse sur ce sujet. Même si les conséquences cliniques de différents biomarqueurs de génotoxicité constatés à la naissance dans différents modèles animaux d'exposition *in utero* et chez les nouveau-nés exposés ne sont pas connues, plusieurs observations d'un possible effet clinique et biologique durable ont été rapportées.

#### *Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante*

La description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques, radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990. L'incidence de ces maladies dans la population générale est de l'ordre de 1/10 000 enfants dans les registres des pays du Nord. Même rare, l'incidence de 0,3 % observée dans la cohorte EPF peut être considérée comme un surrisque significatif. Le mécanisme physiopathologique de cette dysfonction mitochondriale persistante n'est pas connu.

#### *Dysfonction myocardique*

Une étude de la cohorte EPF (36) et des travaux américains ont décrit des dysfonctions myocardiques chez des enfants et des adolescents exposés *in utero* à la zidovudine. Une altération mitochondriale progressive des fibres myocardiques – par analogie à l'effet observé à long terme après traitement par anthracycline – est évoquée mais le mécanisme de cette atteinte cardiaque reste à étudier. Comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines, l'effet est plus marqué chez les filles. Ces données sont à mettre en perspective avec la démonstration chez l'animal exposé *in utero* (souris et singes) d'une altération mitochondriale persistante du myocarde. Chez l'adulte traité par INTI, une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine de cet effet tardif de l'exposition *in utero* (46).

#### *Altération de l'hématopoïèse*

Plusieurs cohortes ont constaté que les enfants exposés à la zidovudine présentaient à l'âge de 2 ans (et pour certains jusqu'à 8 ans) des taux légèrement plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes, que les enfants non exposés à la zidovudine. Cette atteinte modeste mais très significative sur le plan statistique signe une altération de la cellule souche hématopoïétique. Nous avons pu

montrer que les cellules souches CD34+ sont le siège d'altérations fonctionnelles et présentent un profil de transcription génique compatible avec un processus de réparation de l'ADN (47). Avec le ténofovir aussi, une modification de l'expression des gènes de réparation de l'ADN est présente, mais de moindre ampleur (48).

Le questionnement pour la tolérance à long terme de la zidovudine s'accroît à la suite de nouvelles données sur son caractère génotoxique chez l'enfant exposé *in utero*. Ces enfants exposés à une association d'ARV comportant de la zidovudine présentent un taux de cellules aneuploïdes dans le sang du cordon trois fois plus élevé que des enfants témoins (47). Ceci concorde avec plusieurs modèles de culture cellulaire en présence de zidovudine qui montrent un état d'instabilité chromosomique cellulaire associé à une fréquence accrue d'aneuploïdie. Ce phénomène est aussi retrouvé dans les modèles animaux (singe). Le devenir dans l'organisme de ces cellules aneuploïdes et leurs conséquences cliniques restent inconnus, mais leur détection persistante 3 ans après l'exposition *in utero* dans le modèle animal suggère la possibilité d'un effet à long terme (49). Une première évaluation du risque de cancer dans la cohorte française ne montrait pas de sur-risque de cancer mais pendant une durée d'observation encore limitée (50). L'exposition *in utero* à la didanosine est associée à un risque augmenté de cancer dans l'enfance, suggérée dans la première analyse et confirmée par une analyse en lien avec le registre des cancers de l'enfant (51). Aucun autre ARV n'a à ce jour été associé à un risque accru de cancer chez l'enfant, mais l'évaluation d'une éventuelle oncogénèse doit être impérativement poursuivie.

## Recommandations 2018 pour la prévention de la transmission mère-enfant

Le concept fondamental est d'utiliser un traitement antirétroviral dans tous les cas avec pour objectif l'obtention d'une charge virale indétectable (<50 copies/ml). C'est le plus important des trois volets de prévention de la transmission, qui se déclinent pendant la grossesse, pendant l'accouchement (période d'exposition maximale du fœtus au VIH) et chez le nouveau-né. Le traitement pendant la grossesse correspond au TasP, celui à l'accouchement au PrEP, et celui du nouveau-né à la prophylaxie postexposition. Lorsqu'une charge virale indétectable est obtenue au long cours pendant la grossesse, il suffit de mettre en œuvre des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il est nécessaire de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

La recommandation est de proposer à toute femme vivant avec le VIH-1 un traitement au long cours, débuté le plus tôt possible et poursuivi après l'accouchement.

### Modalités de suivi

Un suivi pluridisciplinaire est recommandé car il s'agit de grossesses à risque, en raison des conséquences potentiellement graves d'un échappement virologique, des toxicités possibles des antirétroviraux et du taux élevé de complications notamment d'accouchements prématurés. Cela justifie un suivi en milieu hospitalier. En raison de l'éloignement des grands centres hospitaliers et des restructurations hospitalières, beaucoup de femmes infectées par le VIH accouchent dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des ARV ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né.

Les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'une RCP, ou à défaut par correspondance entre professionnels. Des consultations sont recommandées de façon mensuelle avec l'obstétricien et avec le clinicien du VIH, comportant un suivi biologique (Cf. tableau 1). Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un contact avec un médecin spécialiste du VIH, un obstétricien référent, et si possible avec le pédiatre qui suivra l'enfant et, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. L'accompagnement thérapeutique à l'observance doit être proposé selon chaque situation. Les associations de patients peuvent apporter une aide importante.

Afin d'établir un bilan complet, une synthèse et un plan de suivi individualisé, le groupe d'experts recommande l'accès à une voire plusieurs séances d'hospitalisation de jour pendant la grossesse, à adapter selon les modalités de suivi et les caractéristiques de la patiente.

Les professionnels et associations doivent encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant.

### Quelles molécules choisir ? (Cf. tableau 2)

Le traitement doit respecter les règles usuelles d'efficacité et de tolérance, tout en tenant compte des spécificités de la grossesse. On privilégiera autant que possible les médicaments pour lesquels il existe des données solides, ce qui signifie de ne pas transposer chez les femmes enceintes l'évolution des pratiques de prescription hors grossesse. La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant les effets indésirables.

Les prescripteurs doivent informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débuter leur traitement, dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices. Il est conseillé de consulter avant de débuter une grossesse pour optimiser le traitement.

Le choix de première intention reste une trithérapie comportant deux INTI et un IP associée au ritonavir (IP/r).

Les principaux INTI (ABC, TDF ou ZDV) actuellement disponibles sont utilisables en l'état actuel des connaissances avec un grand recul. L'abacavir (associée à la lamivudine) peut être proposé en première intention après recherche de l'allèle HLA B\*5701. Le ténofovir (généralement associé à l'emtricitabine) peut être utilisé compte tenu de la faible incidence d'évènements indésirables rapportés ; il reste recommandé en cas de co-infection par le VHB. Il n'y a pour l'instant pas de données sur l'utilisation du TAF pendant la grossesse. La zidovudine est toujours utilisée en prophylaxie per-partum et néonatale (selon les indications détaillées ci-dessous) ; elle reste encore une option pendant la grossesse (associée à la lamivudine) malgré ses toxicités connues, au vu de la grande expérience clinique accumulée. L'association de trois INTI n'est pas recommandée car moins efficace et à risque additif de toxicité mitochondriale. La didanosine est contre-indiquée en raison du sur-risque de cancer chez l'enfant exposé. Une alternative chez des patientes en succès thérapeutique est l'utilisation d'un seul INTI, lamivudine ou emtricitabine, en association avec l'IP/r (Cf. ci-dessous et [chapitre « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique »](#)) (52).

Les principales IP/r sont utilisables, mais en pratique le darunavir/r est actuellement recommandé en premier choix en accord avec les recommandations hors grossesse ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) et a fait l'objet de plusieurs études observationnelles à défaut d'essais randomisés comparatifs (53, 54). L'atazanavir/r et le lopinavir/r ont pour principal inconvénient leur moins bonne tolérance chez l'adulte, mais ils ont été étudiés chez la femme enceinte (55, 56, 57, 58) et restent donc envisageables comme alternative. La forme sirop du lopinavir est contre-indiquée en raison de sa teneur en alcool. Comme en dehors de la grossesse, il est recommandé de toujours associer le ritonavir aux IP pour obtenir des concentrations plasmatiques efficaces.

Concernant les INNTI, l'efavirenz peut être utilisé à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, notamment en combinaison fixe avec TDF/FTC. Dans un grand essai clinique randomisé comparatif (59), une trithérapie à base d'efavirenz a montré une efficacité et tolérance comparable aux trithérapies à base de lopinavir/r ; elle est largement utilisée dans le monde. Le groupe d'experts français (contrairement à l'OMS)(60) maintient sa contre-indication au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse en raison de la suspicion d'un risque tératogène. L'initiation de la névirapine est contre-indiquée notamment chez les femmes ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup> ou une hépatite virale associée, en raison du risque hépatique, mais on peut poursuivre la névirapine chez une femme qui la prenait déjà avant la grossesse. L'utilisation de l'étravirine et surtout de la rilpivirine est croissante, mais il n'y a pour l'instant que quelques observations rapportées ne permettant pas d'évaluer leur tolérance pendant la grossesse et pour le fœtus exposé par voie transplacentaire. Il ne peut donc pas s'agir d'options de première intention.

Concernant les anti-intégrases, les recommandations concernant la femme enceinte sont encore difficiles à formuler en 2018. La classe est intéressante dans des situations particulières, soit pour des raisons de résistance ou d'intolérance aux autres options, soit dans le cadre d'un traitement tardif afin d'obtenir une décroissance plus rapide de la charge virale. Le raltégravir bénéficie d'une expérience croissante, mais les publications portent principalement sur l'utilisation en fin de grossesse (61-64) et on manque de données sur l'exposition au premier trimestre de grossesse. Le groupe d'experts considère que le raltégravir est une alternative possible chez la femme enceinte. En revanche, les données actuellement publiées sont insuffisantes pour utiliser le dolutégravir ou l'elvitégravir associé au cobicistat, sauf lorsqu'ils sont indispensables. **Un signal récent sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise de dolutégravir en début de grossesse, issu d'une large étude**



observationnelle au Botswana (Cf. paragraphe tératogénicité, page 16), incite à ne pas prescrire le dolutégravir chez une femme envisageant une grossesse, rechercher systématiquement une grossesse avant d'initier un traitement par dolutégravir chez une femme en âge de procréer, prescrire une contraception chez les femmes en âge de procréer recevant du dolutégravir, et remplacer rapidement le dolutégravir par un autre antirétroviral chez toute femme traitée par dolutégravir au premier trimestre de la grossesse, dans la mesure des possibilités d'alternatives thérapeutiques appropriées pour la patiente.

Les autres classes d'antirétroviraux sont peu utilisées. L'énfuvirtide est utilisable malgré le peu de données dans la mesure où il ne traverse pas la barrière placentaire. Le maraviroc est peu utilisé chez la femme enceinte et il existe peu de données d'innocuité en termes de tératogénicité ; il doit être réservé aux situations rares où aucune autre option n'est possible.

#### **Posologies des ARV chez la femme enceinte**

La grossesse entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de certains antirétroviraux, principalement au 3<sup>e</sup> trimestre.

Cette diminution concerne tous les IP, en sachant que cela porte sur la fraction fixée aux protéines plasmatiques, ce qui ne diminue pas la forme libre de l'IP (65). Pour le darunavir/r, plusieurs études ont montré que les concentrations plasmatiques résiduelles étaient insuffisantes à la dose de 800/100 mg une fois par jour au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, (65, 70, 71). En pratique, on recommande donc une posologie de 800/100 mg en une prise par jour durant les deux premiers trimestres puis une posologie de 600/100 mg deux fois par jour au 3<sup>e</sup> trimestre. Si l'on envisage de maintenir le DRV/r à la posologie de 800/100 en une prise par jour, un monitoring de la charge virale et de la concentration résiduelle est nécessaire.

En cas d'utilisation du lopinavir/r, il doit être prescrit en 2 prises par jour, mais les experts ne recommandent pas d'augmenter la posologie, sauf lorsqu'un sous-dosage est mis en évidence devant un échappement virologique. Quant à l'atazanavir, il peut être prescrit en une prise par jour à 300/100 mg. Certaines études ont montré une réduction de concentration (68), mais maintenant l'efficacité virologique pour des souches sensibles (69).

Pour les INTI, il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique de la zidovudine, la lamivudine et l'abacavir ; la concentration de ténofovir diminue de 15 % au 3<sup>e</sup> trimestre sans nécessité d'ajuster la dose prescrite (72).

Pour les INNTI, les concentrations plasmatiques de névirapine et d'efavirenz ne sont pas modifiées par la grossesse. Par contre une étude pharmacocinétique conduite chez 18 femmes enceintes infectées par le VIH dont la CV était indétectable, a montré que les concentrations de rilpivirine diminuent de 50 % au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse par rapport à la période post-partum, sans effet sur la CV (73). Cette expérience limitée ne permet pas à l'heure actuelle de proposer la rilpivirine comme traitement antirétroviral chez la femme enceinte.

Les données sur les anti-intégrases, encore parcellaires, tendent à montrer une diminution des concentrations plasmatiques au 3<sup>e</sup> trimestre. Une revue récente (61) rapporte les données disponibles sur le raltégravir pendant la grossesse (278 couples mère/nouveau-né, mais la plupart sont des études rétrospectives ou des publications de petit nombre de cas) et suggère que le raltégravir à la posologie standard de 400 mg deux fois par jour, est bien toléré chez la mère, si ce n'est une élévation transitoire des transaminases et reste efface virologiquement, malgré la diminution des concentrations plasmatiques au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Les données sont très limitées pour le dolutégravir et elvitégravir. Pour le dolutégravir, une publication sur 2 grossesses suggère qu'il faudrait doubler la posologie au 3<sup>e</sup> trimestre (74). Pour l'elvitégravir, une étude sur 29 sujets a mis en évidence une diminution importante des concentrations maternelles aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, avec de façon inquiétante une charge virale > 50 copies/ml chez un quart des femmes à l'accouchement (75). Rappelons qu'en cas de prescription d'anti-intégrase, la prise simultanée d'antiacides topiques à base de sels d'aluminium et les suppléments en fer et en calcium sont déconseillés ou leurs prises doivent être décalée d'au moins 2 heures.

La mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients : échec virologique, hépatopathie, suspicion d'inobservance, risque d'interactions médicamenteuses. (Cf. [annexe pharmacologique](#)).

## Les principales situations thérapeutiques

### **La femme enceinte est déjà sous traitement**

C'est la situation la plus fréquente aujourd'hui (76 % dans l'EPF en 2014). Il est préférable de définir avec la femme la stratégie en préconceptionnel, avant le début de la grossesse.

Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre. Aucun changement n'est nécessaire si les ARV utilisés font partie des traitements de première intention chez la femme enceinte (Cf. *supra*). Les experts français réaffirment que l'efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. Néanmoins, si la femme est vue tardivement, après 12 semaines d'aménorrhée, l'efavirenz peut être poursuivi.

Lorsque le traitement comporte des médicaments pour lesquels il n'existe pas d'expérience chez la femme enceinte, le choix de le poursuivre ou de le modifier dépendra de l'indication initiale. S'il s'agit d'un traitement de première ligne pour lequel d'autres options sont possibles, il est recommandé de remplacer ces médicaments par des molécules de première intention pour la grossesse. C'est le cas pour les autres INNTI (rilpivirine, etravirine), et notamment pour les combinaisons fixes à base d'INNTI ou d'anti-intégrase, ainsi que pour le maraviroc. Concernant les anti-intégrases, le remplacement par DRV/r est recommandé pour le dolutégravir ou l'elvitégravir. Concernant le raltégravir, l'expérience clinique est croissante à défaut d'études de bon niveau de preuve ; sa poursuite est possible.

Par ailleurs, il est justifié de maintenir un traitement s'il n'existe pas d'alternative raisonnable au vu d'antécédents d'intolérance, d'interactions ou de résistances. Un des risques potentiels de tout changement d'un traitement bien toléré est de déstabiliser l'observance et/ou d'observer un rebond virologique, ainsi une discussion individualisée est indispensable avec chaque femme.

Bien évidemment, lorsque le traitement est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules peu connues pendant la grossesse. En cas d'utilisation d'atazanavir sans ritonavir avant la grossesse, il est recommandé de rajouter le ritonavir ou de relayer le traitement par darunavir/r.

La trithérapie avec 2 INNTI et 1 IP/r reste la stratégie de référence. En cas de bon contrôle virologique au long cours, une option envisageable est d'épargner l'utilisation des INTI dont les toxicités pour le fœtus sont bien décrites, par un passage à une bithérapie avec 1 IP/r et 1 INTI ou une monothérapie d'IP/r. Il convient alors de respecter les indications et les associations proposées hors grossesse (Cf. [chapitre « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique »](#)), où peuvent être envisagés soit une monothérapie d'IP/r par darunavir/r ou une bithérapie avec 1 IP/r et 1 INTI, lopinavir/r + lamivudine ou atazanavir/r + lamivudine ; la bithérapie darunavir/r + lamivudine n'ayant pas été validée par un essai randomisé. Toutefois, ces approches de diminution du nombre d'antirétroviraux n'ont pour l'instant pas été validées dans le contexte spécifique de la grossesse. Un essai national multicentrique pilote en ouvert (MONOGEST, ANRS168) est en cours pour évaluer la faisabilité de la monothérapie par darunavir/r en allègement ou switch chez des femmes traitées avec succès au long cours. Ces stratégies allégées relèvent d'essais thérapeutiques ou de décisions de RCP, dans des situations particulières et sous surveillance virologique étroite.

### **La femme enceinte ne reçoit pas de traitement antirétroviral**

Il s'agit d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme non suivie, ou de la situation exceptionnelle d'une femme suivie mais sans traitement.

#### *Quand débiter ?*

Au vu des données actuelles, les experts recommandent de débiter le traitement le plus tôt possible, de préférence avant la conception ou dès le 1<sup>er</sup> trimestre, sauf situations particulières (Cf. *infra*). Le prescripteur doit s'assurer que la patiente l'a compris et a accepté de le prendre régulièrement jusqu'à l'accouchement.

## Le choix du traitement : situations habituelles et situations particulières

Dans la grande majorité des cas, une trithérapie de deux INTI et un IP/r est utilisable sans hésitation (Cf. *supra*). Un certain nombre de situations se présentent en pratique clinique pour lesquelles d'autres choix sont envisageables. Ces alternatives sont fondées sur des niveaux de preuve plus faibles. Ainsi, elles doivent faire l'objet d'une RCP, ou à défaut une concertation interdisciplinaire ou avis spécialisé, au cas par cas.



### **Cas des femmes ayant une charge virale spontanément basse**

Il convient d'abord de s'assurer qu'il n'y a pas de prise d'antirétroviral méconnue ou, si la charge virale est spontanément indétectable, après avoir exclu une infection par le VIH-2, de solliciter un laboratoire expert pour effectuer une quantification à l'aide d'une technique différente.

Les options à discuter en RCP sont une trithérapie classique ou une monothérapie d'IP/r limitant l'exposition aux INTI. La monothérapie de lopinavir/r en initiation a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135), où le traitement était débuté à 24-26 SA chez des femmes ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup> et une charge virale initiale < 30 000 copies/mL (76). L'analyse des résultats montre que la monothérapie d'IP/r est aussi efficace sur la charge virale que la trithérapie chez les femmes qui ont une charge virale initiale < 300 copies/mL. Une monothérapie de lopinavir/r n'est plus recommandée compte tenu des effets indésirables de cette molécule. Ainsi, l'option envisageable serait d'utiliser le darunavir/r, actuellement en cours d'évaluation dans l'essai MONOGEST chez les femmes déjà sous traitement. Si cette option est choisie, on optimisera la réponse en l'initiant précocement en début de grossesse. En cas de réponse virologique insuffisante, le traitement sera renforcé par deux INTI.

La monothérapie de zidovudine n'est pas recommandée, de même que les bithérapies d'INTI.

### **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O**

Plusieurs cas de transmission mère-enfant de VIH-1 du groupe O ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle. Le suivi moléculaire du nouveau-né pourra être fait avec les techniques de charge virale adaptées (Abbott real-time PCR ou Roche Cobas Taqman v2 uniquement), et par la technique CNR spécifique du groupe O. Par contre, la recherche d'ADN proviral ne pourra être réalisée qu'avec une technique spécifique (78).

Il n'existe pas de données pour le groupe P et un seul cas d'enfant infecté par un VIH-1 groupe N a été rapporté (79).

### **Prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2**

Malgré un taux spontanément faible de transmission mère-enfant du VIH-2 (de l'ordre de 1 à 3 %), une prévention systématique est recommandée.

Dans la cohorte périnatale française, le taux de transmission mère-enfant du VIH-2 est de 0,34 % (0,04-1,23) avec deux cas rapportés parmi 585 couples mère/enfant (80). La majorité des mères infectées par le VIH-2 ont reçu une prévention de la transmission par zidovudine seule ; les deux cas de transmission correspondaient à une primo-infection non traitée et à une contamination postnatale chez une femme très immunodéprimée et en défaut de traitement.

Actuellement, la prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le *post-partum* suivent les mêmes principes que pour les infections par le VIH-1.

- les indications de trithérapie chez la femme sont les mêmes que hors grossesse : recommandée sauf en cas de profil asymptomatique à long terme avec nombre de CD4 stable > 500 et charge virale indétectable chez une patiente jeune et sans comorbidité ;
- la trithérapie comportera deux INTI (association abacavir + lamivudine en l'absence d'allèle HLA B5701 (AII), ou ténofovir + emtricitabine (AII), ou zidovudine + lamivudine (BI)) et un IP/r à base de darunavir (AII), ou en alternative lopinavir (BII). L'amprénavir et l'atazanavir ne sont pas recommandés, de même que les INNTI en raison d'une résistance naturelle du VIH-2 à cette classe ;
- chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même avec une charge virale plasmatique indétectable ([Cf. chapitre « Infection VIH-2 ; Diversité des VIH-1 »](#)), l'utilisation d'une trithérapie est envisageable, mais avec un bénéfice/risque discutable car non démontré. Une prévention allégée de la transmission mère-enfant débutant au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (plus précoce en cas de risque accru d'accouchement prématuré) est recommandée. Une option possible est une monothérapie d'IP/r (darunavir/r en 2 prises par jour à partir du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse) par analogie à l'attitude recommandée en cas d'infection VIH-1 avec charge virale spontanément indétectable;
- les indications de la perfusion d'AZT au moment du travail, de la césarienne programmée et du traitement du nouveau-né sont les mêmes que pour l'infection à VIH-1, de même que la contre-indication à l'allaitement.

### **Prise en charge tardive**

Qu'il s'agisse d'une femme non ou mal suivie, dépistée tardivement, ou non traitée, ces situations à haut risque nécessitent la mise en route rapide d'un traitement dont le degré d'urgence dépend du terme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation, classique ou à domicile, est envisageable :

- au 3<sup>e</sup> trimestre, le traitement sera débuté sans retard après un test de confirmation VIH et l'information de la femme ;
- à l'approche du terme, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du bilan immunovirologique. Une trithérapie associant deux INTI et darunavir/r est recommandée. L'ajout de raltégravir est proposé pour réduire plus vite la CV avant l'accouchement, selon le niveau de charge virale initiale et ainsi du délai attendu de l'efficacité virologique. Une alternative possible dans certains cas particuliers (notamment pour que l'administration soit contrôlée par une infirmière) est l'ajout de l'enfuvirtide ;
- un court délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse et il faut donc proposer une césarienne avec perfusion de zidovudine et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant (*Cf. infra*) ;
- en cas de dépistage par un test VIH rapide pendant le travail, une perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée en cours de grossesse. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire une multithérapie qui doit être poursuivie au moins 2 semaines en *post-partum*, avec un relais par un traitement ARV au long cours pour la mère.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, il est recommandé de réaliser une césarienne sous perfusion de zidovudine et d'intensifier le traitement postexposition par une trithérapie chez l'enfant (*Cf. paragraphe « Prise en charge du nouveau-né »*).

### **Défaut de contrôle virologique**

Lorsque la charge virale maternelle reste > 50 copies/mL autour de 36 SA chez une femme qui a débuté le traitement antirétroviral pendant sa grossesse, il faut tenter d'optimiser le traitement et la première option est de rajouter du raltégravir à une trithérapie comportant deux INTI et darunavir/r. Les raisons doivent être analysées avec la patiente, comme en dehors de la grossesse : observance, interactions médicamenteuses ou résistances. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié selon les résultats des dosages des ARV et du test génotypique de résistance demandés en urgence. Le suivi ultérieur de la charge virale doit être rapproché et les indications de la césarienne, la perfusion de zidovudine et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale (*Cf. infra*).

### **Situations d'échec thérapeutique**

Il s'agit le plus souvent de difficultés d'observance. La discussion avec la patiente, les dosages plasmatiques des ARV et le génotypage de résistance aideront à préciser les raisons de l'échec. Le traitement doit être changé sans attendre, selon les recommandations hors grossesse (*Cf. chapitre « Prise en charge des situations d'échec virologique chez l'adulte »*) ; tous les médicaments ARV sont utilisables. En cas de vomissements favorisés par la grossesse, les antiémétiques peuvent améliorer l'absorption des médicaments.

En fonction d'une part de la situation sociale et administrative, d'autre part des aspects relationnels et psychologiques (difficulté à prendre les traitements liée au secret ou à la non-compréhension de l'indication), il peut être utile d'impliquer, outre le médecin, un professionnel formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiatrices. On peut envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

### **Primo-infection pendant la grossesse**

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, compte tenu du haut niveau de charge virale. Cette situation impose la mise en place immédiate d'une combinaison antirétrovirale puissante, sans attendre le résultat du test génotypique de résistance qui doit être systématiquement effectué (*Cf. chapitre « Primo-infection à VIH »*). Le traitement comporte deux INTI et un darunavir/r en 2 prises par jour à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, et en rajoutant le raltégravir, à défaut un inhibiteur de fusion (en présence de mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase) si le diagnostic est fait au 3<sup>e</sup> trimestre pour obtenir une charge virale indétectable plus rapidement.

Aux conséquences de la découverte de l'infection s'ajoutent celles du caractère récent de la transmission et une prise en charge globale rapprochée de la femme est recommandée, ainsi que son information sur les risques de transmission mère-enfant et leur prévention.

La grossesse est une circonstance favorisant la transmission du VIH à la femme, d'où l'importance de proposer le dépistage aux conjoints et savoir répéter la sérologie chez la femme en cas de symptôme clinique ou exposition au risque (Cf. section dépistage).

### ***Infections opportunistes***

Le cotrimoxazole doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15 % des lymphocytes totaux. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#)).

### ***Initiation de traitement en cas de déficit immunitaire sévère***

En cas de grossesse chez une femme non traitée ayant un déficit immunitaire sévère, l'introduction du traitement est urgente pour la santé de la mère. Elle doit être précédée de la même évaluation que celle recommandée en dehors de la grossesse, avec en particulier la recherche d'infections opportunistes, un bilan de la situation personnelle (sociale, familiale, psychologique) avec un accompagnement renforcé après l'initiation du traitement antirétroviral. Cette situation peut nécessiter le recours à un traitement intensifié comme en cas de primo-infection, si la charge virale initiale est très élevée. Elle comporte un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, à dépister en cas de signes cliniques compatibles.

### ***Interruption médicale de grossesse***

L'interruption de grossesse pour motif maternel (IMG) est possible, après une demande exprimée par la femme, lorsque « la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme » (article L. 2213 du Code de santé publique de 2001. Cette formulation laisse une grande liberté d'appréciation du « péril grave ». La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a prévu l'obligation d'avoir l'accord d'un membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, ainsi que d'un praticien spécialiste de l'affection dont la femme est atteinte, en l'occurrence l'infection à VIH.

Une interruption médicale de grossesse peut être discutée dans les situations suivantes :

- déficit immunitaire sévère chez une femme non traitée ou en échec de traitement, mettant en danger la santé de la femme et entraînant un risque de syndrome de restauration immunitaire lors du début de traitement ;
- infection opportuniste ou affection maligne nécessitant des médicaments dangereux pendant la grossesse (bien que la décision d'interrompre la grossesse ne soit pas automatique, y compris pour des traitements par ganciclovir) ;
- infection fœtale grave par le CMV (l'indication n'étant pas systématique en cas d'infection maternelle, mais étant fondée sur la mise en évidence de lésions chez le fœtus par l'échographie ou l'IRM) ;
- comorbidité sévère, par exemple atteinte cérébrale comportant des troubles cognitifs ou des fonctions supérieures, troubles psychiatriques compromettant la prise des ARV.

Des cas de femmes se trouvant dans une situation psychosociale de détresse, entraînant une impossibilité à suivre un traitement antirétroviral, peuvent conduire à des demandes d'interruption médicale de grossesse. Certaines ont été acceptées lorsque les problèmes ne peuvent pas être résolus par un soutien social et psychologique. Cette décision doit être prise au cas par cas.

### ***Co-infection VIH-VHC***

Le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14 % avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, mais lorsque l'infection à VIH est bien contrôlée le taux rejoint celui de la population mono-infectée (de l'ordre de 4 %) (77). L'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention VHC n'est validé, y compris la césarienne programmée qui n'est pas recommandée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité pour l'enfant.

Les femmes co-infectées VHC/VIH ont un risque accru de complications de la grossesse à type d'accouchement prématuré, y compris la prématurité sévère, et de cholestase gravidique (Bennamou V et al soumis à publication).

### **Co-infection VIH-VHB**

Le risque de TME du VHB est élevé, mais la prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 % des cas, telle qu'elle est recommandée lorsque la mère est mono-infectée par le VHB : Immunoglobulines anti-VHB (30 UI/kg IV ou IM, à doubler en cas de présence d'Ag HBe chez la mère) à J0-J3 et vaccination anti-VHB à J0-J3, M1 et M6. L'échec de la sérovaccination concerne essentiellement les femmes ayant une virémie VHB élevée ( $> 10^7$  UI log copies/mL), pour lesquelles un traitement antiviral est indiqué. Un traitement par ténofovir et lamivudine (ou emtricitabine) sera poursuivi s'il est en cours avant la grossesse et sera envisagé systématiquement dans le traitement antirétroviral s'il est initié au cours de la grossesse.

### **Prévention des infections bactériennes chez le nouveau-né**

Une étude récente montre qu'en France (81), le risque d'infection bactérienne, et particulièrement par les bactéries encapsulées dont *Bordetella*, est augmenté chez les enfants non infectés nés de mère VIH+, comme c'était déjà décrit en Afrique en comparaison avec des enfants nés de mères non infectées. Un cas mortel de coqueluche néonatale a été rapporté à Paris (D de Victor, communication personnelle). Il faut rappeler les recommandations vaccinales françaises dites de « cocooning » (vaccination ou rappel pour les parents et l'entourage proche du nouveau-né). Les experts font la proposition au Haut conseil de santé publique que dans le cas d'une femme infectée par le VIH non vaccinée ou dont le rappel est  $> 10$  ans, la vaccination vis-à-vis de la coqueluche pourrait se faire pendant la grossesse, comme c'est le cas dans d'autres pays, afin de protéger la mère et obtenir une protection du nouveau-né par des anticorps passifs (82).

## **Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse**

Le suivi biologique a été simplifiée depuis les recommandations antérieures, mais il doit être rapproché par rapport au suivi d'une PVVIH non enceinte :

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique tous les mois pour évaluer l'observance et l'efficacité du traitement ; la charge virale à 34-36 semaines d'aménorrhée permet de décider du mode d'accouchement ;
- lymphocytes CD4 une fois par trimestre ;
- évaluation de la tolérance biologique aux ARV tous les 2 mois puis tous les mois à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse. Les examens systématiques sont la NFS-plaquettes, les transaminases, et la créatininémie ainsi que la surveillance urinaire (glycosurie, protéinurie sur échantillon urinaire, dépistage par bandelette), qui fait partie du suivi mensuel obstétrical ; le bilan doit être adapté par le prescripteur selon les effets possibles des ARV prescrits ;
- dépistage du diabète conformément aux recommandations usuelles pour la femme enceinte à risque de diabète gestationnel, par une glycémie à jeun au premier trimestre, une HGPO avec 75 gr de glucose au 6<sup>e</sup> mois ;
- un bilan lipidique n'est pas nécessaire : les triglycérides augmentent physiologiquement au cours de la grossesse. La mesure de la cholestérolémie est inutile, car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte.
- un test génotypique de résistance doit être systématiquement prescrit avant la mise sous traitement, comme en dehors de la grossesse, et en cas d'échec virologique sous traitement ;
- en raison de la carence habituelle en vitamine D chez les femmes enceintes infectées par le VIH, on propose une supplémentation systématique de 100 000 UI par voie orale à chaque trimestre de la grossesse. Dans ces conditions, un dosage sérique n'est pas nécessaire ;
- la supplémentation en fer et en acide folique est également recommandée, adaptée au suivi de la NFS-plaquettes.
- les dosage des concentrations plasmatiques des ARV sont indiqués en cas d'échec virologique, anomalies biologiques, suspicion d'inobservance, risque d'interactions médicamenteuses.

### **Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases**

Une toxicité hépatique peut survenir avec pratiquement tous les ARV. Une cytolysse, même modérée, doit faire rechercher une acidose lactique due aux INT1, une toxicité de l'IP ou du ritonavir, un accident immuno-allergique à la névirapine, ainsi que les autres causes médicamenteuses (paracétamol, cotrimoxazole), lithiasique, virales (hépatites A, B, C ou E, CMV, EBV) ou obstétricales (prééclampsie/HELLP syndrome, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique).

Lorsque l'exploration est en faveur d'un effet indésirable lié à un ARV, le choix de changer ou de poursuivre, sous surveillance, ou de procéder à l'accouchement dépend de la sévérité de l'atteinte et du terme.



**Tableau 1. Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1**

*Examens standards de début de grossesse : identiques aux autres femmes*

- Groupe-Rh, RAI, sérologies VHB, VHC, syphilis ; toxoplasmose et rubéole (si non documentées ou négatives antérieurement)

*A récupérer ou à réaliser en cas d'initiation du traitement pendant la grossesse :*

- bilan préthérapeutique complet ([Cf. chapitre « Initiation d'un premier traitement antirétroviral »](#)) comportant le nadir de CD4, l'ARN-VIH initial, un génotype de résistance viral aux ARV et une recherche de HLA-B\*5701

*Suivi du traitement, à adapter selon les ARV, l'évaluation clinique et l'observance :*

- mensuel : charge virale VIH, NFS-plaquettes, transaminases, créatininémie, bandelette urinaire
- trimestriel : lymphocytes CD4
- au 6<sup>e</sup> mois (24-28 SA) : HGPO 75 g
- dosages des concentrations plasmatiques des ARV à discuter au cas par cas ; recommandés si la charge virale VIH n'est pas indétectable au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse

## **Prophylaxie pendant l'accouchement**

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pris pendant la grossesse. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Une étude de pharmacodynamique (83) a mis en évidence un surdosage chez le nouveau-né avec les posologies classiques et indique que le débit de perfusion devrait être de moitié, avec une dose de charge de 1 mg/kg, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h.

La perfusion de zidovudine diminue le risque de transmission lorsque la mère n'a pas eu de traitement antirétroviral pendant la grossesse et lorsque la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement (84). En revanche, il n'est pas noté de bénéfice supplémentaire de la perfusion de zidovudine chez les femmes qui ont une charge virale faible à l'accouchement (< 400 copies/mL) (84).

Le groupe d'experts recommande donc de ne pas utiliser de perfusion de zidovudine lorsque la charge virale est < 50 copies/mL au bilan de 34-36 SA, sauf complication obstétricale.

Les complications obstétricales au cours desquelles il faut envisager une perfusion de zidovudine sont les chorioamniotites, les hémorragies antépartum, l'accouchement prématuré. La consigne pour l'équipe obstétricale est d'administrer cette perfusion d'AZT en cas de doute.

L'indication de la névirapine *intra-partum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (*Cf. supra*).

Dans tous les cas, la femme doit prendre son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

## **Conduites obstétricales à tenir**

Certains facteurs obstétricaux sont associés au risque de TME en l'absence de traitement antirétroviral ou en cas de traitement suboptimal. En revanche, chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement antirétroviral, les risques autour de l'accouchement ne sont pas suffisants pour apparaître comme significatifs dans les études de cohorte. Il faut toutefois garder à l'esprit que les données disponibles concernent des pratiques très prudentes au cours des dernières années et on ne peut pas exclure qu'il y ait un surrisque de TME avec le développement de pratiques identiques à celles réalisées chez les femmes non infectées.

### **Choix du mode d'accouchement**

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été établi avant l'ère des multithérapies. En revanche, le risque de transmission chez des femmes ayant une charge virale contrôlée n'est pas lié au mode d'accouchement (85, 86). Il est impossible de définir un seuil de charge virale au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations : 50 copies/mL dans les recommandations britanniques, < 1 000 copies/mL dans les recommandations américaines. Des données britanniques et irlandaises montrent une tendance non significative en faveur de la césarienne entre 50 et 400 copies/mL (86), ce qui explique le seuil de 50 copies/mL. À l'inverse, les données de l'EPF ne montrent pas de réduction de

la TME en cas de césarienne programmée pour des charges virales < 1 000 copies/mL, mais le risque de TME de façon générale augmente dès lors que la charge virale est détectable.

Les recommandations françaises depuis 2015 sont :

En cas de charge virale >400 copies/mL, une césarienne est recommandée à 38-39 SA.

En cas de charge virale < 50 copies/mL (situation la plus courante), l'accouchement par voie basse est recommandé (en l'absence de contre-indication obstétricale).

Lorsque la charge virale plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, une discussion au cas par cas est nécessaire. Il peut s'agir d'une prise en charge tardive, d'un problème d'interaction, d'intolérance ou de pharmacodynamique, d'un défaut d'observance transitoire ou plus profond. Des interactions peuvent être supprimées (par exemple traitement anti-reflux et atazanavir) et un changement d'ARV est possible en cas d'intolérance. Le plus souvent, le traitement peut être maintenu, avec en règle générale, un renforcement par raltégravir (ou enfuvirtide). Un dosage des ARV et un génotype de résistance doivent toujours être réalisés. Les problèmes identifiés ou suspectés d'observance doivent être analysés avec la femme et faire l'objet d'un soutien spécifique par ETP, voire traitement administré par un soignant [Directly Observed Treatment (DOT) des anglo-saxons], hospitalisation à domicile. Une courte hospitalisation en maternité peut être bénéfique. Dans tous les cas, un contrôle rapproché de charge virale doit être réalisé après 10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la charge virale est devenue < 50 copies/mL, la voie basse sera acceptée. Si elle reste entre 50 et 400 copies, la décision finale du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la charge virale, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.

Chez une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, on peut généralement hospitaliser la patiente pour débiter le traitement et réaliser la césarienne dans les jours suivants, le choix de la date reposant sur la durée de traitement antirétroviral, en considérant l'intérêt d'agir sur la réplication virale avant la césarienne, et sur le risque d'entrer en travail.

Indépendamment de causes obstétricales, aucun bénéfice de la césarienne n'est démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée seulement si l'accouchement ne paraît pas proche.

Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne.

### **Mancœuvres**

Classiquement, sont contre-indiquées la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que la mesure du pH ou la pose d'électrodes au scalp. En l'absence d'études permettant d'affirmer la sécurité de ces manœuvres sous couvert d'ARV, la contre-indication est maintenue pour les gestes avec effraction cutanée. La réalisation d'une version par manœuvres externes est envisageable si la charge virale maternelle est < 50 copies/mL au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire.

### **Accouchement prématuré**

Le risque de TME est augmenté dans certaines études en cas d'accouchement avant 33 semaines d'aménorrhée. Il est possible que des facteurs physiopathologiques favorisent à la fois la prématurité et l'exposition périnatale au VIH. Les données actuelles semblent indiquer que ce risque est surtout attribuable au délai bref depuis la mise sous traitement antirétroviral, ce qui constitue un argument pour débiter précocement le traitement notamment en cas de facteur de risque de prématurité. Le consensus des experts est de proposer un renforcement de prophylaxie perpartum (*Cf. supra*).

### **Rupture prématurée des membranes**

L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée par déclenchement si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables, par césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou si les conditions obstétricales sont défavorables. De même, à partir de 34 SA, les experts recommandent le déclenchement ou la césarienne, car les conséquences pour l'enfant d'une éventuelle infection par le VIH sont supérieures à celles de la prématurité modérée. Avant 34 SA, plus le terme est précoce, plus il est légitime de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité. En effet, contrairement aux études avant l'ère des multithérapies, les données de cohortes récentes chez les femmes traitées par ARV ne montrent pas d'augmentation du risque de transmission en fonction de la durée de rupture des membranes (87, 88). La décision doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques ; l'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.



### **Déclenchement**

L'infection par le VIH ne constitue pas une contre-indication formelle à l'induction du travail. La question se pose en cas d'indication au déclenchement, lorsque les conditions obstétricales sont défavorables. On ne connaît pas le risque éventuel d'un déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf. Par conséquent, les experts recommandent que la maturation-déclenchement soit réservée aux situations où la charge virale plasmatique est < 50 copies/mL depuis plusieurs semaines.

### **Amniocentèse**

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par ARV (89). Chez une femme non encore traitée, le traitement antirétroviral doit être débuté avant l'amniocentèse ; un délai d'au moins 2 semaines est conseillé. Si la charge virale n'est pas encore indétectable, le geste sera encadré d'une perfusion de zidovudine. Il est possible de différer le geste jusqu'à obtenir une charge virale indétectable, mais ce n'est probablement pas indispensable et revient à retarder le diagnostic anténatal. Les experts déconseillent la biopsie de trophoblaste en raison des échanges sanguins plus importants que pour une amniocentèse ; toutefois, ce geste peut être réalisé en cas de charge virale indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'une anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au premier trimestre, etc.).

### **Cerclage du col utérin**

Une prophylaxie antirétrovirale est conseillée en cas de cerclage, selon les mêmes modalités que pour une amniocentèse.

## **Suivi de la femme dans le post-partum**

Il est recommandé de poursuivre le traitement antirétroviral comme chez toute personne infectée par le VIH. Le traitement peut être modifié pour simplifier les prises, en prenant en compte les interactions avec les contraceptifs ([Cf. annexe pharmacologique](#)) et le souhait de futures grossesses. En dehors du bénéfice individuel le traitement a aussi l'intérêt de réduire le risque de transmission sexuelle.

Le suivi du *post-partum* comporte un suivi gynécologique et la discussion d'une contraception. C'est une occasion à ne pas négliger pour soutenir la femme dans la révélation de sa séropositivité au père de l'enfant. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de un à 2 mois après l'accouchement.

Il est important d'organiser le suivi à long terme de l'infection à VIH. Le médecin qui suit la mère doit penser à s'informer de la santé de l'enfant et l'encourager à l'amener en consultation en cas de symptôme inhabituel, tel qu'un retard de croissance, un retard de développement ou des troubles du comportement évoquant une toxicité secondaire à l'exposition aux ARV *in utero*.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

**Tableau 2. Prescription des ARV\* pendant la grossesse**

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>CHOIX PRÉFÉRÉS</b>			
<b>INTI</b>			
Lamivudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé	Largement utilisé et étudié depuis 1997, bithérapie TME 1 %	Envisageable comme seul INTI en cas de bon contrôle virologique
Emtricitabine		Équivalent à lamivudine	
Abacavir	Hypersensibilité, typage HLA-B5701 nécessaire	Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine, Aucune donnée inquiétante connue à ce jour dans le contexte de la grossesse	Meilleure option actuellement
Ténofovir	Toxicité osseuse, impact rénale inconnu chez le NNé. Mortalité-morbidité néonatale TDF/FTC > ZDV/LAM	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Essais randomisés.	Vigilance nécessaire A utiliser en cas de co-infection VHB
Zidovudine	Toxicité mitochondriale chez le NNé  Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994, ayant le plus de recul pour la prévention de la TME. Essais randomisés.	Non recommandé hors grossesse, utilisation en recul chez la femme enceinte. Perfusion à l'accouchement en cas de CV mal contrôlée.
<b>IP/r</b>	Sous-dosage possible (3 <sup>e</sup> trimestre) Intolérance digestive Hépatotoxicité		
Darunavir/r	Tolérance et toxicité peu connues pendant grossesse Manque de données au 1 <sup>er</sup> trimestre	Puissance d'action et tolérance hors de la grossesse Données observationnelles chez la femme enceinte	Posologie conseillée en 2 prises/j (600/100 mg x 2/j) au 3 <sup>ème</sup> trimestre Monothérapie en cas de contrôle virologique: essai ANRS 168 en cours
<b>ALTERNATIVES</b>			
<b>IP/r</b>			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le NNé	Études prospectives pendant grossesse, PK avec ritonavir peu modifiée	Ne pas prescrire sans ritonavir
Lopinavir/r		Études prospectives nombreuses	Posologie en 2 prises/j
<b>INNTI</b>			
Efavirenz	Tératogénicité animale Quelques cas de malformations chez l'enfant Risques neuropsychiques	Essai clinique randomisé,  Recommandé par l'OMS	Contre-indiqué au 1 <sup>er</sup> trimestre Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
Névirapine	Réactions cutanées, hépatotoxicité  Risque de résistance : problème diminué par poursuite d'un traitement ARV	Large expérience mondiale, nombreux essais. Possibilité de prescription en monoprise, avec INTI	Pas d'initiation en cours de grossesse si CD4>250,  Prophylaxie d'urgence à l'accouchement, Grade A
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Raltégravir	Données croissantes, études en cours chez la femme enceinte Etude Ralfe	Action virologique rapide Recommandé aux USA	Intérêt en cas de prise en charge tardive, et/ou de virus résistant Moléc de choix en cas d'échappement thérap Peu de données au 1 <sup>e</sup> trimestre
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Enfuvirtide	Voie injectable sous-cutanée	Pas de passage placentaire : pas de risque pour le fœtus Peu de toxicité pour la femme Action virologique rapide	Intérêt dans quelques cas particuliers en cas de prise en charge tardive et/ou de virus résistant

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

ARV	Problèmes potentiels pendant la grossesse	Rationnel pour l'utilisation	Commentaires
<b>DONNÉES INSUFFISANTES : N'UTILISER QUE DANS DES SITUATIONS PARTICULIÈRES</b>			
Signaler au service de pharmacovigilance - <i>Remplacer la molécule si possible</i>			
Cobicistat	Passage et accumulation placentaire (non publié)		Fort interaction avec CYP3 Non recommandé
<b>INTI</b>			
Ténofovir AF	Risques potentiels cf TDF Association avec le cobicistat		Aucune donnée
<b>INNTI</b>			
Etravirine			Aucune donnée
Rilpivirine		Bonne tolérance chez l'adulte	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
<b>Anti-intégrase INI</b>			
Dolutégravir	Passage placentaire	Action virologique rapide	Peu de données (attente de publications) A éviter dans l'état actuel des connaissances
Elvitégravir	Associé avec cobicistat	Action virologique rapide	Non recommandé
<b>Inhibiteur de CCR5</b>			
Maraviroc			Aucune donnée
<b>Trithérapie en comprimé unique</b>			
Eviplera®	Rilpivirine non étudiée chez la femme enceinte Vigilance pour ténofovir	Bonne tolérance Traitement	Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Atripla®	Tératogénicité animale et cas de malformations chez l'enfant	Essai clinique randomisé,	Contre-indiqué en France au 1 <sup>er</sup> trimestre
	Risques neuropsychiques Vigilance pour ténofovir	Recommandé par l'OMS	Utilisation possible après l'organogenèse (12 SA)
Stribild®	Intéraction CYP3 cobicistat, passage placentaire Pas d'études sur elvitégravir Vigilance pour ténofovir		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Genvoya®	Cf Stribild® Aucune donnée sur TAF		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances
Triumeq®	Dolutégravir non étudié chez la femme enceinte		Peu de données disponibles A éviter dans l'état actuel des connaissances

Légende: NNé = nouveau-né

\* NB : Les prescripteurs doivent informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débuter leur traitement, dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices. Il est conseillé de consulter avant de débuter une grossesse pour optimiser le traitement.

## Prise en charge du nouveau-né

Les objectifs de cette prise en charge sont :

- 1) de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase postnatale par l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- 2) de poser le diagnostic de non-infection ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- 3) de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né a été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée pendant la grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

### Choix du traitement antirétroviral préventif de l'enfant

#### Principales molécules disponibles (Cf. tableau 1)

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif postnatal est indiscutable en l'absence de traitement maternel (90). En revanche, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse, que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement et donc que très peu d'enfants sont infectés.

La zidovudine est la molécule la plus utilisée. La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres inhibiteurs de la transcriptase inverse est encore extrêmement réduite, excepté pour la lamivudine.

La névirapine est largement utilisée en prévention postnatale en particulier dans les pays aux ressources limitées (recommandation OMS 2013). Les données issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique ont mis en évidence une bonne tolérance de la névirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau né (91).

Parmi les IP, les principales données concernent le lopinavir/r. Outre la gravité du surdosage de cette molécule, la présence d'excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène-glycol et éthanol) ne permet pas son utilisation chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Chez le nouveau-né à terme traité par lopinavir/r une augmentation de la 17OH progesterone au test de Guthrie a été décrite dans la cohorte française. Bien qu'il n'y ait pas de manifestations cliniques, ces anomalies laissent supposer une interaction de la molécule avec le métabolisme du cortisol au niveau des surrénales (43). Asymptomatique chez le nouveau-né à terme, cette toxicité peut conduire chez le nouveau-né prématuré à une insuffisance rénale ou surrénale avec risque vital (43). Par ailleurs, plusieurs cas de toxicité du lopinavir/r chez le prématuré, en particulier cardiaque, rénale ou comportant une hyperkaliémie ont conduit en 2011 à une alerte par la FDA. Cette molécule est contre-indiquée chez le prématuré. Si le lopinavir/r est utilisé chez le nouveau-né à terme, il doit l'être avec une grande prudence et, étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15. Il n'existe pas de données chez le nouveau-né sur les traitements par les autres IP/r.

#### Nouveau-né à terme à faible risque d'infection

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement antirétroviral efficace durant la grossesse avec une charge virale plasmatique à l'accouchement <400 copies/mL (24) et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

La zidovudine pendant 4 semaines est le traitement préventif le plus utilisé. Chez le nouveau-né à terme, le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures de vie, par voie orale à la dose de 2 mg/kg toutes les douze heures pendant les deux premières semaines, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux semaines suivantes. Le calcul de dose s'effectue sur le poids de naissance sans adaptation ultérieure lors de la prise de poids. La voie intraveineuse peut être utilisée si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale (1,5 mg/kg toutes les douze heures initialement puis à partir de J15, 3 mg/kg toutes les douze heures). En cas de nécessité de traitement par voie IV, la zidovudine est la seule molécule antirétrovirale utilisable en prophylaxie.

Depuis 2015, le groupe d'expert recommande la névirapine en prophylaxie au même titre que la zidovudine chez le nouveau-né à faible risque d'infection. Son profil favorable de toxicité sur une courte période d'administration (92) et sa facilité d'administration en une monoprise journalière chez le

nouveau-né plaident en faveur de son utilisation en première ligne de prophylaxie. Enfin, le taux très faible de transmission mère-enfant relativise le risque de sélection d'une mutation de résistance sous névirapine en cas d'infection du nouveau-né. La posologie s'appuyant sur les doses recommandées par l'OMS (2013) dans le cadre de l'allaitement sécurisé est de une dose de 15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, de 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et  $< 2,5$  kg et de 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg. La prophylaxie sera administrée pendant 2 semaines bien qu'aucune étude n'ait validé cette durée qui est retenue du fait de la demi-vie prolongée de la névirapine.

La névirapine ne devra pas être utilisée en cas d'infection à VIH-2 ou de résistance virale documentée ou suspectée à la névirapine chez la mère.

### **Nouveau-né à terme avec risque élevé d'infection : renforcement du traitement préventif**

#### *Indications de renforcement*

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (Cf. section « Grossesse »). Des données récentes issues d'une étude randomisée ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif comportant au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse (90). Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par la zidovudine par 3 doses de névirapine ou par la zidovudine associée à la lamivudine et une IP (le nelfinavir) par rapport à une monothérapie de zidovudine. Par ailleurs, le renforcement du traitement postnatal a un impact sur la transmission *per-partum* et non sur la transmission *in utero*, ce qui explique probablement que son efficacité n'ait été démontrée que pour les mères non traitées. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'EPF (données non publiées); en revanche, aucune efficacité de ce renforcement n'a pu être montrée quand la mère était traitée pendant la grossesse ou à l'accouchement dans l'EPF et dans une étude rétrospective européenne sous réserve toutefois d'un manque de puissance de ces études (93).

Ainsi le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est :

- recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse ;
- recommandé si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) et/ou si l'ARN VIH plasmatique maternel est  $\geq 400$  copies/mL à l'accouchement ;
- discuté, en cas de facteur de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorioamniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction). La décision doit être prise au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des trithérapies chez les mères (87). Toutefois, même en cas de charge virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement postnatal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessure du nouveau-né pendant l'extraction.

#### *Schémas de renforcement*

Chez le nouveau-né à terme, deux schémas de renforcement sont proposés :

- *le choix préférentiel est* : zidovudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures pendant les deux premières semaines puis 4 mg/kg toutes les 12 heures les deux dernières semaines) + lamivudine pendant quatre semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine en une prise journalière pendant deux semaines (15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et  $< 2,5$  kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg). Le risque d'induction de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson est limité par l'utilisation de zidovudine + lamivudine poursuivie au décours de l'arrêt de la névirapine ;
- *de manière exceptionnelle après contact avec un centre expérimenté*, en cas de notion de virus résistant à la névirapine chez la mère : zidovudine + lamivudine + lopinavir/r pendant quatre semaines avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité d'une extrême prudence lors de l'utilisation de cette molécule.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance et impérativement avant 48-72 h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt. Il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique difficile, imposant le plus souvent une hospitalisation les 15 premiers jours.

### **Nouveau-né prématuré**

#### *Nouveau-né prématuré à faible risque d'infection - précautions d'utilisation des antirétroviraux*

Chez le nouveau-né prématuré de plus de 1 000 grammes (gr), le schéma de prophylaxie par la zidovudine sera identique à celui du nouveau-né à terme. Chez le nouveau-né de moins de 1 000 gr, l'observation fréquente de surdosages aux doses unitaires précédemment indiquées motive une réduction des doses administrées à 0,5 mg/kg/dose per os (ou 0,3 mg/kg/dose par voie IV) pendant les quatre semaines de prophylaxie et sans augmentation de dose à J15.

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de poids inférieur à 1 000 gr est recommandé afin d'adapter les doses unitaires. Toutefois, les délais pour obtenir les résultats des dosages doivent être raccourcis, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15 qui modifie encore la pharmacocinétique.

Enfin une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré.

En l'absence de données suffisantes chez le nouveau-né prématuré, la névirapine n'est pas recommandée en première ligne en alternative de la zidovudine dans le contexte d'un faible risque d'infection.

#### *Indications et schémas de renforcement*

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/mL pour les prématurés de moins de 33 SA.

Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer le métabolisme des antiviraux. En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Ainsi chez le prématuré ayant un risque élevé d'infection (*Cf.* indications de renforcement chez le nouveau-né à terme), le traitement recommandé est :

- si la voie orale est possible : l'association de zidovudine pendant quatre semaines (schéma adapté au poids < ou  $\geq 1$  000 gr) + lamivudine pendant 4 semaines (2 mg/kg toutes les 12 heures) + névirapine pendant 2 semaines (15 mg/jour pour un poids  $\geq 2,5$  kg, 10 mg/jour pour un poids  $\geq 2$  et < 2,5 kg et 2 mg/kg/jour en cas de poids de naissance inférieur à 2 kg) ;
- si le risque d'entéropathie est élevé et limite le recours à la voie orale : l'association de la zidovudine initialement par voie IV (schéma adapté au poids < ou  $\geq 1$  000 gr) à 3 doses de névirapine orale à H0, H48 et J6 (2 mg/kg/dose). Dès que la voie orale est possible, la zidovudine peut être passée par voie orale selon les modalités évoquées précédemment pour une durée totale de 4 semaines. Les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses de névirapine seront administrées si l'état digestif de l'enfant le permet.

Ce schéma d'administration de 3 doses de névirapine limite le nombre de prises orales et correspond à celui de l'unique étude randomisée de renforcement dont le terme minimal à l'inclusion était de 32 semaines (90). La dose unitaire retenue de 2 mg/kg s'appuie sur des données rassurantes de pharmacocinétique.

Comme la zidovudine, la névirapine sera diluée au 1/10<sup>e</sup> avant de l'administrer par voie orale. Dans tous les cas le lopinavir/r est formellement contre-indiqué.

#### **Résistance du virus maternel aux antirétroviraux**

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère peut justifier dans certaines situations une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine. Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.



## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

Le type de prévention postnatale pour le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence. En résumé, en dehors des situations permettant une prophylaxie standard (charge maternelle indétectable, virus résistant à d'autres molécules que la zidovudine en l'absence d'indication de renforcement), les autres situations doivent être discutées avec le virologue et le pédiatre référent.

### ***Nourrissons de mères infectées par le VIH-2***

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent par analogie avec le VIH-1 la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né, associée à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question. Le traitement préventif renforcé est discuté en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée : zidovudine + lamivudine +/- lopinavir/r.

## ***Prise en charge du nouveau-né en salle de travail - allaitement - prophylaxie des infections opportunistes - vaccinations***

### ***Prise en charge en salle de travail***

À la naissance, un bain du nouveau-né est proposé, bien que son efficacité préventive n'ait jamais pu être évaluée de façon satisfaisante. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2 pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation de son intérêt par rapport à un bain standard à l'eau et au savon. L'utilisation de la Bétadine est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique si elle est pratiquée doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence de virus dans l'estomac et dans les sécrétions nasopharyngées.

### ***Allaitement***

L'allaitement artificiel reste toujours en 2017 la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale et ne pose pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays du Nord contrairement à ce qui est observé dans les pays aux ressources limitées. L'allaitement maternel reste donc contre-indiqué en France.

Malgré l'accumulation de données en Afrique sur le faible risque de transmission de l'allaitement sécurisé par les antirétroviraux (antirétroviraux chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement), le risque résiduel de transmission n'est pas nul. En effet, on ne peut exclure la persistance d'un risque résiduel de transmission à partir des cellules infectées qui sont présentes dans le lait des mères traitées, même dans les cas où la trithérapie permet un contrôle optimal de la virémie maternelle (van de Perre P, Sci Translat Med 2012). En conséquence, certains auteurs préconisent, parallèlement au traitement de la mère, une prophylaxie du nourrisson durant la durée de l'allaitement, mais l'efficacité de celui-ci n'a été démontré que chez les enfants allaités par des mères ayant interrompu le traitement antirétroviral (94). De plus l'inocuité du passage des antirétroviraux dans le lait maternel non établie (dans le cadre du cumul de toxicité d'une multithérapie maternelle et d'une prophylaxie antirétrovirale chez le nouveau-né) et le facteur de risque de transmission par le lait que constitueraient des difficultés d'observance chez la mère sont des arguments supplémentaires pour ne pas recommander actuellement cette double stratégie en France.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontale » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination au cours de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson.

### ***Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations***

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1%, rendent excessive la prescription systématique de cotrimoxazole à visée prophylactique.

Des données issues de la cohorte belge et de la cohorte française montrent respectivement chez des nourrissons exposés non infectés un risque augmenté de survenue d'infections invasives à streptocoque du groupe B, majoritairement tardives, par rapport aux nourrissons de mères séronégatives et un risque augmenté d'infections sévères à bactéries encapsulées chez les nourrissons dont les mères avaient des CD4 < 350 ou 500 /mm<sup>3</sup> à l'accouchement (81, 95) .

L'ensemble de ces éléments nécessite une vigilance accrue vis-à-vis du risque d'infection sévère dans les premiers mois de vie. Dans ce contexte le groupe d'experts recommande l'application sans

retard du calendrier vaccinal en vigueur en le renforçant par une injection supplémentaire à 3 mois de vaccin anti-pneumococcique conjugué (schéma de vaccination de type 3+1 à 2, 3, 4 et 11 mois).

Le BCG doit cependant être décalé après le diagnostic de non-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson.

#### **Diagnostic de l'infection à VIH chez le nouveau-né et le petit enfant**

Le diagnostic virologique repose sur la détection du génome viral puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ARN ou ADN. La sensibilité diagnostique de ces deux marqueurs est équivalente en l'absence de traitement.

Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements. Inversement pour affirmer l'absence d'infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, et ce quelle que soit la durée réelle du traitement et quelle que soit la méthode utilisée. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection *in utero*.

En pratique, la recherche du virus doit être effectuée à la naissance (J0-J3), à 1, 3 et 6 mois (Cf. tableau 3). Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne et tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral le diagnostic d'infection est difficile, car si la primo-infection de l'enfant a lieu malgré les traitements, cette primo-infection est « masquée » par les antirétroviraux et le niveau d'infection de l'enfant est alors très faible. Dès l'arrêt du traitement de l'enfant, la réplication virale reprend et le diagnostic est alors plus facile. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer définitivement un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée. En cas d'allaitement maternel pratiqué malgré la contre-indication, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

Dans le cas d'enfant présentant des symptômes cliniques et dont la sérologie de la mère n'est pas connue :

- s'il a moins de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH (ainsi qu'à la mère) et une charge virale en cas de résultat positif ;
- s'il a plus de 18 mois, il faut prescrire une sérologie VIH qui permettra d'affirmer la présence ou l'absence d'infection.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois, délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé. En cas d'allaitement maternel, même partiel, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les 3 mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Si l'enfant a plus de 18 mois et qu'il est né de mère de statut sérologique inconnu, un test sérologique suffira pour affirmer ou infirmer l'infection de l'enfant.

En cas d'infection maternelle à VIH-2, les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. Seules les techniques de détection d'ADN-VIH-2 (laboratoires spécialisés) sont recommandées car la mesure de l'ARN-VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

## Surveillance des enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse (Cf. tableau 3)

La toxicité liée à l'exposition aux ARV pendant la grossesse est détaillée plus haut. La toxicité de la zidovudine est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) ; des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées. Biologiquement, la surveillance est hématologique et biochimique, à la naissance puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et en cas de symptômes. La constatation d'une perturbation significative (> grade 2) pendant le traitement conduit le plus souvent à son arrêt définitif ou son remplacement par une autre molécule en particulier en cas de risque élevé de transmission. La constatation d'une hyperlactatémie sous zidovudine, vérifiée dans de bonnes conditions de prélèvement, peut justifier l'arrêt de la prophylaxie post natale, surtout dans un contexte de risque quasi nul de transmission. L'exposition à la zidovudine a aussi été associée dans la cohorte française et dans l'étude PRIMEVA à une augmentation d'anomalies cardiaques congénitales et de remodelage myocardique chez les nourrissons exposés à l'AZT *in utero*. Ces données incitent à une vigilance clinique sur le plan cardiaque sans toutefois permettre de recommander la réalisation d'une échographie cardiaque systématique. (36) Au plan neurologique, l'observation d'anomalies de la substance blanche ou le sur-risque de crises convulsives fébriles chez les nourrissons exposés non infectés dans la cohorte française nécessite aussi une surveillance clinique (96, 97).

En cas d'exposition à l'atazanavir ou au raltégravir *in utero* (et probablement au dolutégravir), il est nécessaire de surveiller la bilirubinémie dans les premiers jours en plus du prélèvement au sang de cordon. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional<sup>6</sup> ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF pour les nourrissons inclus dans l'EPF<sup>7</sup>. Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament<sup>8</sup>.

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est asymptomatique. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie. Le praticien prenant en charge la mère peut aussi avoir un rôle de dépistage au long terme d'évènements cliniques significatifs chez l'enfant par le recueil d'informations auprès de la mère qu'il suit.

## Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères séropositives bénéficient d'une prise en charge à 100 % à initier à la naissance, qui se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, haltes-garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de l'infection maternelle par le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-contamination, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant à la fois pour le bon déroulement des vaccinations mais aussi pour l'éventuel repérage à long terme d'évènements cliniques inhabituels.

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée. Cette situation justifie une approche spécifique au cas par cas, discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre au même titre que l'infectiologue de la mère doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le

<sup>6</sup> <http://www.centres-pharmacovigilance.net>

<sup>7</sup> <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>

<sup>8</sup> <http://ansm.sante.fr>

soutien médico-psycho-social de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

### **Accompagnement des nourrissons - Relations avec les parents**

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance (98) Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité. Il est aussi très important d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer alors que l'on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement psychomoteur et intellectuel.

Les objectifs de l'accompagnement psychologique sont de :

- repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale. Rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;
- être à l'écoute des difficultés psychologiques : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité, fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;
- informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ; Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein ;
- s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité. Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants voire à une médiation interculturelle ;
- s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives.

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

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

**Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né**

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Zidovudine Rétrovir®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 <sup>e</sup> du sirop chez le prématuré	Poids ≥ 1 000 gr	Per os : 2 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2 pendant 2 semaines  IV : 1,5 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 3 mg/kg x 2 pendant 2 semaines	Naissance
	IV	200 mg/20 mL A diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids < 1 000 gr	Per os : 0,5 mg/kg x 2 pendant 4 semaines  IV : 0,3 mg/kg x 2 Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	3 mois (FDA naissance)
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 <sup>e</sup> du sirop chez le prématuré	Nouveau-né à terme à risque faible d'infection  Dans le cadre d'une prophylaxie renforcée	Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour  Schéma continu : Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour En une prise/j pendant 2 semaines  Schéma en 3 prises (renforcement chez le prématuré à risque élevé d'entéropathie) : 2 mg/kg à H0, H48 et J6 La 2e et la 3e dose sont administrées si l'état digestif le permet	Pas de limite d'âge (FDA naissance)
Lopinavir /r Kaletra®	Suspension	80 mg/mL de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	<b>Posologie notifiée en ml et mg/prise et non en mg/kg +++</b> Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2 (soit 80 mg dose totale par prise) Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15	2 ans (FDA 14 j)

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
 Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

**Tableau 4. Suivi biologique des nourrissons de mères infectées par le VIH**

EXAMENS	CORDON	J0-J3	M1	M3	M6	M12	M18 à 24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH		X	X	X	X		
Sérologie VIH							X
NFS - Plaquettes		X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT		X	X	X	X	X	X
Lipase		X	X	X			X
Ionogramme		X	X	X			X
Urée, créatinine		X	X	X			X
Calcium, phosphore		X	X	X			X
Lactates			X	X	X*		X*
CPK - LDH			X	X	X*		X*
Bilirubine**	X						

\* Si anomalies sous traitement ou symptômes cliniques

\*\* Si traitement maternel par atazanavir et/ou raltégravir



## Points forts

### Désir d'enfant

- La question du désir d'enfant doit faire partie du suivi et doit être abordée avec toute femme ou homme vivant avec le VIH.
- L'information du partenaire d'une personne infectée par le VIH comporte deux aspects : le partage du secret concernant l'infection à VIH, qui est à encourager vivement, et les modalités possibles de la procréation.
- La diminution de la fertilité féminine avec l'âge, notamment après 35 ans et en cas d'infection par le VIH, incite à évaluer le pronostic de fertilité et à débiter la prise en charge précocement.
- Au sein d'un couple hétérosexuel stable, le risque de transmission du VIH lors de rapports sans préservatif est très faible (estimé à moins de 1/10 000) dans les conditions de charge virale plasmatique < 50 copies/mL au long cours (> 6 mois) sous traitement antirétroviral et en l'absence d'inflammation du tractus génital et d'IST.
- Chez un homme ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/ml au long cours, l'excrétion virale dans le sperme est peu fréquente, même si elle reste possible de façon persistante ou intermittente. L'excrétion virale dans les voies vaginales de la femme traitée au long cours semble également peu fréquente.
- Dans ce contexte, la mise en route d'un traitement ARV répond à 3 objectifs : la santé à long terme de la PVVIH (AI), la prévention de la transmission dans le couple (AI) et, s'il s'agit d'une femme infectée, la réduction optimale du risque de TME (AI).
- L'assistance médicale à la procréation (AMP) lorsque l'homme, la femme ou les deux sont porteurs du VIH répond principalement aujourd'hui à l'objectif de traiter une éventuelle infertilité.

### Dépistage

- La proposition d'un dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation légale ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information sur le VIH et ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé.

### Contraception et interruption volontaire de grossesse

- L'efficacité des contraceptifs hormonaux oraux, implant, patchs et anneaux est potentiellement modifiée chez les femmes traitées par les ARV inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques (IP, ritonavir, cobicistat et certains INNTI), ce qui nécessite de vérifier les interactions possibles au moment de leur prescription.
- Chez les couples motivés pour éviter tout risque de transmission sexuelle, le préservatif masculin représente un mode de contraception avec une bonne efficacité.
- Les dispositifs intra-utérins ont une tolérance et efficacité équivalentes chez les femmes vivant avec le VIH à celle observées en population générale.

### Grossesse

- Chez une femme vivant avec le VIH, la grossesse est à risque et nécessite une prise en charge multidisciplinaire, en raison du virus et des traitements, souvent dans un contexte de précarité affective ou socio-économique.
- Le taux d'accouchements prématurés est élevé (15 %) chez les femmes prenant des multithérapies antirétrovirales.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

- Le risque de TME du VIH-1 est d'autant plus faible que la charge virale maternelle est basse pendant la grossesse et à l'accouchement et que la durée du traitement est longue, et ce indépendamment des ARV utilisés. Le taux de transmission est nul, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0 à 0,1 %, lorsque la femme a pris un traitement dès avant la conception, puis pendant toute la grossesse et avec le maintien d'une charge virale à l'accouchement < 50 copies/ml.
- La césarienne programmée et la perfusion de zidovudine à l'accouchement sont des moyens de prévention de la TME dont l'efficacité est prouvée lorsque la femme enceinte n'a pas reçu d'ARV ou lorsque sa charge virale plasmatique est > 400 copies/mL en fin de grossesse.
- Le risque de malformations chez les enfants exposés aux ARV disposant d'un recul suffisant n'est pas augmenté de façon globale, cependant la prise d'efavirenz au premier trimestre est associée à une augmentation du risque de malformations du système nerveux et la prise de zidovudine à une augmentation d'incidence des communications interventriculaires cardiaques. Toutefois, il existe un manque de données concernant les INNTI récents (étravirine, rilpivirine) et les anti-intégrases ce d'autant qu'un signal récent d'anomalie de fermeture neural a été décrit avec le dolutégravir.
- Le risque pour l'enfant d'une exposition intra-utérine aux ARV est une préoccupation, y compris pour les molécules les plus largement prescrites. Une pharmacovigilance (telle qu'elle est réalisée dans la cohorte nationale EPF) est particulièrement recommandée pour les molécules récentes pour lesquelles il n'existe pas ou peu de données.

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ARN VIH-1 ou VIH-2 ou par PCR ADN VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens PCR négatifs dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance de l'exposition périnatale aux ARV, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale.

## Le groupe d'experts recommande :

### Désir d'enfant

- de proposer aux PVVIH qui ont un projet de procréation une prise en charge préconceptionnelle afin de les informer sur les différentes modalités de conception et leurs risques respectifs, en fonction de leur conditions de fertilité et de leur histoire VIH ;
- d'évaluer les conditions d'une procréation naturelle selon 3 volets :
  - . virologique : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique <50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AI) ;
  - . génital : absence d'infection, d'inflammation ou de lésion génitale chez l'homme et la femme (vérifiée au besoin par prélèvements microbiologiques et spermologiques) (BIII) ;
  - . fertilité de l'homme et de la femme : explorations à envisager en cas d'âge de la femme > 35 ans et/ou antécédents à risque d'infertilité (BIII).
- de débiter un traitement ARV, selon les recommandations hors cette situation de projet d'enfant (AI) ;
- de ne pas proposer de PrEP (Prophylaxie pré-exposition) sauf situations exceptionnelles ;
- d'orienter vers l'AMP les couples dont l'un-e ou les deux vivent avec le VIH en cas d'infertilité ;
- de traiter la co-infection par le virus de l'hépatite C chez les femmes avant de débiter une grossesse afin de ne pas exposer le fœtus au traitement ;
- de contrôler la sérologie VIH du ou de la partenaire non-infecté(e) tous les 6 mois et de façon plus rapprochée chez la femme en cas de grossesse (AIII).

### Dépistage

- de proposer un test de dépistage VIH en début de grossesse, puis un contrôle de la sérologie à la consultation du 6e mois, voire à l'accouchement, aux femmes séronégatives qui sont exposées à un risque particulier de transmission (partenaire séropositif, ou de statut sérologique inconnu, multipartenariat) (AII) ;
- de proposer, à l'arrivée en travail, un test rapide de dépistage à toute femme dont le statut VIH n'est pas connu (de même que chez une femme ayant un partenaire séropositif) (AII) ;
- d'inciter et de proposer le test de dépistage aux futurs pères et aux partenaires sexuels des femmes enceintes (AII) ;
- de proposer systématiquement un test de dépistage chez toute femme consultant pour IVG (AII).

### Contraception et interruption volontaire de grossesse

- de discuter avec la femme et si possible le couple de l'ensemble des options contraceptives en tenant compte de la santé sexuelle, des facteurs de risque, ainsi que des interactions médicamenteuses entre ARV et contraceptifs hormonaux (AII) ;
- de privilégier les dispositifs intra-utérins (DIU) en l'absence de contre-indication classique (BII) ;
- d'utiliser les œstroprogestatifs et progestatifs, en l'absence de contre-indication notamment vasculaire ou métabolique, chez les femmes qui prennent un traitement antirétroviral ne comportant pas d'inducteurs enzymatiques (BIII) ; en cas d'interaction médicamenteuse, de proposer soit une contraception non hormonale ou d'adopter un antirétroviral sans interaction avec les stéroïdes ;
- de doubler la posologie de la contraception d'urgence en cas de prise d'inducteurs enzymatiques ou d'orienter vers une pose de DIU en urgence (BII) ;

## Grossesse

- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP associé au ritonavir (AII) ;
- de prescrire si possible (de première intention) : l'association abacavir + lamivudine en l'absence d'allèle HLA B5701 (AII), ou ténofovir + emtricitabine (AII), ou zidovudine + lamivudine (BI) ; un IP/r à base de darunavir (AII), ou en alternative atazanavir (BII) ou lopinavir (BII) ;
- chez une femme ne prenant pas encore un traitement ARV, de le débiter le plus précocement possible après le diagnostic, quel que soit le terme de la grossesse (AII) ;
- chez une femme prenant un traitement avant d'être enceinte, dans la mesure du possible, de privilégier les ARV recommandés ci-dessus en première intention, ou les alternatives chez la femme enceinte (Cf. tableau 2). L'efavirenz ne doit pas être prescrit avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) (AII), ni le dolutégravir pour lequel un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural a été récemment décrit (AIII). Les ARV les plus récents (rilpivirine, etravirine, elvitégravir/cobicistat, dolutégravir), ne sont pas recommandés chez la femme enceinte faute de données pharmacologiques et/ou de problème ou d'incertitude concernant la tolérance ; ils ne doivent être prescrits que lorsque ce choix est nécessaire pour des raisons de tolérance chez la femme et/ou d'efficacité (AIII), en surveillant les concentrations plasmatiques si besoin ;
- chez une femme débutant tardivement le traitement (au 3e trimestre de grossesse), d'envisager selon la charge virale initiale et l'âge gestationnel un renforcement par l'ajout de raltégravir ou à défaut d'enfuvirtide (BII) ;
- de réaliser un suivi multidisciplinaire rapproché de grossesse à risque, avec notamment le dépistage du risque d'accouchement prématuré, une évaluation thérapeutique mensuelle (examen clinique, charge virale et bilan biologique de tolérance), ainsi qu'une séance d'hospitalisation de jour pendant la grossesse (voire plusieurs) si la situation sociale, obstétricale, l'observance, et les résultats immunovirologiques les justifient (BII) ;
- de prévoir le mode d'accouchement en fonction de la charge virale autour de 36 SA (AII) : voie basse lorsqu'elle est < 50 copies/ml ; césarienne programmée à 38-39 SA lorsqu'elle est > 400 copies/ml (AI) ; décision au cas par cas lorsqu'elle est entre 50 et 400 copies/ml, en envisageant un renforcement du traitement ARV et un contrôle rapproché (BIII). Une co-infection par le VHC ou le VHB n'est pas une indication de césarienne (BII) ;
- de ne pas prescrire de perfusion de zidovudine pendant le travail si la charge virale maternelle est < 50 copies/ml de façon stable et à 36 SA (BII) ; de prescrire une perfusion de zidovudine si la dernière charge virale disponible est > 50 copies/ml (BII) ou en cas de complication obstétricale, telle qu'un accouchement prématuré, une hémorragie ou une chorioamniotite pendant le travail (BIII) ;
- d'utiliser en cas de perfusion d'AZT la posologie de 1 mg/kg en dose de charge, puis de 0,5 mg/kg/h en dose d'entretien (soit un débit de perfusion diminué) de moitié par rapport à la posologie classique)(AII) ;
- en cas de rupture prématurée des membranes :
  - . à terme (après 34 SA), de ne pas attendre pour déclencher l'accouchement ou Césariser en cas de haut risque de TME (notamment dernière charge virale > 400 copies/ml) (BII) ;
  - . avant 34 SA, de fonder la décision multidisciplinaire sur l'âge gestationnel et le contrôle de la charge virale maternelle ; si la mère est traitée par ARV et surtout si sa charge virale est indétectable, il convient de privilégier la corticothérapie maturative sous antibioprophyllaxie et éviter une naissance très prématurée, sauf au moindre signe de chorioamniotite (BIII).
- de poursuivre le traitement antirétroviral après l'accouchement y compris si les CD4>500/mm<sup>3</sup> pour le bénéfice à long terme de la femme (AI) et pour diminuer le risque de transmission sexuelle au sein du couple (AI) ;
- de maintenir la contre-indication de l'allaitement maternel en France (AI) ;
- d'informer les PVVIH enceintes ou en désir de grossesse qu'un pictogramme, exprimant un risque pour le fœtus, peut figurer sur le conditionnement de certains médicaments antirétroviraux. Cela ne doit pas les conduire à interrompre ou ne pas débiter leur traitement,

*dans la mesure où la prescription est faite selon les recommandations des experts, en tenant compte des risques et des bénéfices.*

**Enfant né d'une mère infectée par le VIH**

- *de proposer un traitement postnatal prophylactique par la névirapine pendant 2 semaines (sauf en cas de résistance présumée ou documentée du virus maternel aux INNTI) ou par la zidovudine pendant 4 semaines (AII) (AII) ;*
- *de renforcer le traitement postnatal dès la naissance, dans les cas suivants :*
  - . *mère n'ayant pas reçu de traitement durant la grossesse (AII) ;*
  - . *charge virale maternelle  $\geq 400$  copies/ml à l'accouchement (AII) ;*
  - . *si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive) (AII).*
- *d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines (AII) ;*
- *d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né prématuré, l'association zidovudine (à dose adaptée chez le nouveau-né  $\leq 1000$  gr) + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec la névirapine pendant 2 semaines (AII). En cas de voie orale impossible, de débiter par la zidovudine IV et la névirapine en 3 prises orales à H0, H48 et J6, si l'état digestif le permet (BIII) et de passer dès que possible à la zidovudine par voie orale pour un total de 4 semaines ;*
- *de ne pas utiliser le lopinavir/r chez le prématuré ;*
- *de n'utiliser le lopinavir/r chez le nouveau-né à terme que dans des circonstances exceptionnelles (nécessité de renforcement ou virus résistant à la névirapine) dans un centre expérimenté (BII) ;*
- *de ne pas prescrire systématiquement une prévention par le cotrimoxazole dans l'attente du diagnostic de l'infection à VIH (BIII) ;*
- *de mettre en place le calendrier vaccinal en vigueur sans retard, renforcé pour le vaccin anti-pneumococque conjugué (schéma 3+1), et, initialement sans le BCG qui doit être reporté après la confirmation de l'absence d'infection par le VIH (BIII) ;*
- *de mettre en place précocement un accompagnement psychologique destiné à rassurer les parents, dès les premiers jours de vie avec l'objectif principal qu'une bonne relation mère-enfant s'établisse en dépit du contexte angoissant de l'attente du diagnostic d'infection.*

## Références

1. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PloS one*. 2013;8(2):e55747.
2. Bujan L, Daudin M, Matsuda T, Righi L, Thauvin L, Berges L, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*. 2004;18(5):757-66.
3. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA levels in peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(12):1763-70.
4. Dulioust E, Leruez-Ville M, Guibert J, Fubini A, Jegou D, Launay O, et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*. 2010;24(10):1595-8.
5. Pasquier C, Andreutti C, Bertrand E, Bostan A, Bourlet T, Molina I, et al. Multicenter assessment of HIV-1 RNA quantitation in semen in the CREAThE network. *J Med Virol*. 2012;84(2):183-7.
6. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, Lefebvre G, Caby F, Bonmarchand M, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *Aids*. 2012;26(8):971-5.
7. Ferraretto X, Estellat C, Damond F, Longuet P, Epelboin S, Demailly P, et al. Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *PloS one*. 2014;9(3):e88922.
8. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, Hogan JW, Ingersoll J, Kurpewski J, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *Aids*. 2010;24(16):2489-97.
9. Prazuck T, Chaillon A, Avettand-Fenoel V, Caplan AL, Sayang C, Guigon A, et al. HIV-DNA in the genital tract of women on long-term effective therapy is associated to residual viremia and previous AIDS-defining illnesses. *PloS one*. 2013;8(8):e69686.
10. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, Lang JM. [Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(5):313-7.
11. Stora C, Epelboin S, Devouche E, Matheron S, Epelboin L, Yazbeck C, et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril*. 2016.
12. Barnes A, Riche D, Mena L, Sison T, Barry L, Reddy R, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(2):424-34.
13. Leruez-Ville M, Thiounn N, Poirot C, Launay O, Sogni P, Grabar S, et al. Intracytoplasmic sperm injection with microscopically retrieved spermatozoa in azoospermic men infected with human immunodeficiency virus 1 or hepatitis C virus: the EP43 AZONECO ANRS study. *Fertil Steril*. 2013;99(3):713-7.
14. Bostan A, Vannin AS, Emiliani S, Debaisieux L, Liesnard C, Englert Y. Development and evaluation of single sperm washing for risk reduction in artificial reproductive technology (ART) for extreme oligospermic HIV positive patients. *Current HIV research*. 2008;6(5):461-5.
15. Bujan L, Daudin M, Moinard N, Plante P, Parinaud J, Pasquier C. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children: proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection: Case Report. *Human reproduction*. 2007;22(9):2377-81.
16. Nicopoulos JD, Frodsham LC, Ramsay JW, Almeida PA, Rozis G, Gilling-Smith C. Synchronous sperm retrieval and sperm washing in an intracytoplasmic sperm injection cycle in an azoospermic man who was positive for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril*. 2004;81(3):670-4.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)**

17. Mabileau G, Schwarzing M, Flores J, Patrat C, Luton D, Epelboin S, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):341 e1-12.
18. Maraux B, Hamelin C, Bajos N, Dray-Spira R, Spire B, Lert F. Women living with HIV still lack highly effective contraception: results from the ANRS VESPA2 study, France, 2011. *Contraception.* 2015;92(2):160-9.
19. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. *AIDS.* 2017;31(7):917-52.
20. Pyra M, Heffron R, Mugo NR, Nanda K, Thomas KK, Celum C, et al. Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29(17):2353-9.
21. Patel RC, Onono M, Gandhi M, Blat C, Hagey J, Shade SB, et al. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: a retrospective cohort study. *The Lancet HIV.* 2015;2(11):e474-e82.
22. Stringer Em Fau - Kaseba C, Kaseba C Fau - Levy J, Levy J Fau - Sinkala M, Sinkala M Fau - Goldenberg RL, Goldenberg RI Fau - Chi BH, Chi Bh Fau - Matongo I, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. (1097-6868 (Electronic)).
23. Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):e60-2.
24. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(11):1715-25.
25. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS.* 2008;22(2):289-99.
26. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2010;50(4):585-96.
27. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;54(9):1348-60.
28. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS.* 2009;23(10):1235-43.
29. Sofeu CL, Warszawski J, Ateba Ndongo F, Penda IC, Tetang Ndiang S, Guemkam G, et al. Low birth weight in perinatally HIV-exposed uninfected infants: observations in urban settings in Cameroon. *PLoS one.* 2014;9(4):e93554.
30. Sibiude J WJ, Tubiana R, Le Chenadec J, Meier F, Galiba E, Faye A, Blanche S, Mandelbrot L. High Risk of Liver Enzyme Elevation in Pregnant Women Receiving Protease Inhibitors. CROI; February 22–25, 2016; Boston, MA, USA2016.
31. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV: a review of potential effects on HIV-exposed but uninfected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(4):290-6.
32. Blanche S WJ. Tolerance des antiretroviraux Durant la grossesse. *Med Sci (Paris).* 2013;Apr;29(4):383-8.
33. Else LJ, Taylor S, Back DJ, Khoo SH. Pharmacokinetics of antiretroviral drugs in anatomical sanctuary sites: the fetal compartment (placenta and amniotic fluid). *Antivir Ther.* 2011;16(8):1139-47.
34. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and Placental Transfer of Elvitegravir, Dolutegravir, and Other Antiretrovirals during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6).

35. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Chenadec JL, Bouallag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study. *PIOS Med.* 2014;11(4).
36. Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In Utero Exposure to Zidovudine and Heart Anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the Nested PRIMEVA Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(2):270-80.
37. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA pediatrics.* 2015;169(1):48-55.
38. Mulligan N BB, Capparelli E, Stek A, et al. Dolutegravir Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *CROI; Boston, MA, USA2016.*
39. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999;354(9184):1084-9.
40. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015.
41. Nachege JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017.
42. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *Aids.* 2017;31(2):213-32.
43. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA.* 2011;306(1):70-8.
44. Fowler MG, Mofenson LM, Taha TE. Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *The New England journal of medicine.* 2017;376(7):699-700.
45. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217.
46. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):76-85.
47. Andre-Schmutz I, Dal-Cortivo L, Six E, Kaltenbach S, Cocchiarella F, Le Chenadec J, et al. Genotoxic signature in cord blood cells of newborns exposed in utero to a Zidovudine-based antiretroviral combination. *J Infect Dis.* 2013;208(2):235-43.
48. Vivanti A, Soheili TS, Cucchini W, Luce S, Mandelbrot L, Lechenadec J, et al. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir. *Aids.* 2015;29(11):1319-24.
49. Olivero OA, Torres LR, Gorjifard S, Momot D, Marrogi E, Divi RL, et al. Perinatal Exposure of Patas Monkeys to Antiretroviral Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Induces Genotoxicity Persistent for up to 3 Years of Age. *J Infect Dis.* 2013.
50. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, Andre N, Lacour B, et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2008;22(16):2165-77.
51. Hleyhel M, Goujon S, Delteil C, Vasiljevic A, Luzzi S, Stephan JL, et al. Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS.* 2016.
52. Gliga SS, Clavel CO, Alix AF, Dommergues M, Quetin F, Marcelin AG, et al. Dual therapy with lamivudine + protease inhibitor during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(5):e159-63.
53. Khoo S, Peytavin G, Burger D, Hill A, Brown K, Moecklinghoff C, et al. Pharmacokinetics and Safety of Darunavir/Ritonavir in HIV-Infected Pregnant Women. *AIDS reviews.* 2017;19(1):16-23.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

54. Courbon E, Matheron, S, Mandelbrot, L, Tubiana, R, Marcelin, A-G, Faucher, P, Descamps, D, Peytavin, G. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic of Darunavir/ritonavir-containing Regimen in Pregnant HIV+ Women. CROI; Seattle, WA, USA2012.
55. Committee opinion no: 635: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1544-7.
56. Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, Le Meaux JP, Krivine A, Pannier E, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther.* 2009;14(3):423-32.
57. Perry M, Taylor GP, Sabin CA, Conway K, Flanagan S, Dwyer E, et al. Lopinavir and atazanavir in pregnancy: comparable infant outcomes, virological efficacies and preterm delivery rates. *HIV Med.* 2015.
58. Samuel M, Bradshaw D, Perry M, Chan SY, Dhairyawan R, Byrne L, et al. Antenatal atazanavir: a retrospective analysis of pregnancies exposed to atazanavir. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:961375.
59. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, Flanagan T, Klingman KL, Firnhaber C, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001290.
60. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. World Health Organization 2013 [Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines> 2013/download/en.
61. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(2):153-61.
62. Clavel-Osorio C, Cazassus F, Stegmann S, Huc-Anais P, Lecam D, Peytavin G. One-month transplacental pharmacokinetics of raltegravir in a premature newborn after short-course treatment of the HIV-1-infected mother. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6393-4.
63. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, Kakkar F, van Schalkwyk J, Money D, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada.* 2015;26(3):145-50.
64. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Wezsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(5):809-16.
65. Colbers A, Molto J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gingelmaier A, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015;70(2):534-42.
66. Fauchet F, Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, et al. Population approach to analyze the pharmacokinetics of free and total lopinavir in HIV-infected pregnant women and consequences for dose adjustment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5727-35.
67. Else LJ, Douglas M, Dickinson L, Back DJ, Khoo SH, Taylor GP. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):816-24.
68. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011;12(9):570-9.
69. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther.* 2013;18(3):361-75.
70. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of Once versus Twice Daily Darunavir In Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015.
71. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, Yasin S, Baugh B, Brown K, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med.* 2014;15(1):50-6.
72. Benaboud S, Hirt D, Launay O, Pannier E, Firtion G, Rey E, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):857-62.

73. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Gingelmaier A, Lambert J, van der Ende M, Moltó J, Burger D; PANNA Network . Lowered rilpivirine exposure during third trimester of pregnancy in HIV-1-positive women. *Clin Infect Dis*. 2017 Jun 8 [Epub ahead of print]
74. Lewis JM, Railton E, Riordan A, Khoo S, Chaponda M. Early experience of dolutegravir pharmacokinetics in pregnancy: high maternal levels and significant foetal exposure with twice-daily dosing. *Aids*. 2016;30(8):1313-5.
75. Best BM CE, Stek A, Acosta EP, Smith E, Chakhtoura N, Wang J, Hernandez A, Mirochnick M Elvitegravir/Cobicistat Pharmacokinetics in Pregnancy and Postpartum . Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle, Washington, USA2017.
76. Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Delmas S, Rouzioux C, Hirt D, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(6):891-902.
77. Snijdewind IJ, Smit C, Schutten M, Nellen FJ, Kroon FP, Reiss P, et al. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2015;68:11-5.
78. Gueudin M, Lemee V, Ferre V, Beby-Defaux A, Pathe JP, Guist'hau O, et al. Virologic diagnosis and follow-up of children born to mothers infected by HIV-1 group O. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(1):639-41.
79. Roques P, Robertson DL, Souquiere S, Apetrei C, Nerrienet E, Barre-Sinoussi F, et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS*. 2004;18(10):1371-81.
80. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(7):833-43.
81. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V, et al. Increased Risk of Serious Bacterial Infections Due to Maternal Immunosuppression in HIV-Exposed Uninfected Infants in a European Country. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(9):1332-45.
82. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(3):333-7.
83. Fauchet F, Treluyer JM, Valade E, Benaboud S, Pannier E, Firtion G, et al. Maternal and fetal zidovudine pharmacokinetics during pregnancy and labour: too high dose infused at labour? *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1387-96.
84. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(6):903-14.
85. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):335 e1- e12.
86. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-57.
87. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(6):482 e1-5.
88. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015.
89. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)**

Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):160 e1-9.

90. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *The New England journal of medicine.* 2012;366(25):2368-79.

91. Hudgens MG, Taha TE, Omer SB, Jamieson DJ, Lee H, Mofenson LM, et al. Pooled individual data analysis of 5 randomized trials of infant nevirapine prophylaxis to prevent breast-milk HIV-1 transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013;56(1):131-9.

92. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9812):221-8.

93. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27(6):991-1000.

94. Van de Perre P, Kankasa C, Nagot N, Meda N, Tumwine JK, Coutoudis A, et al. Pre-exposure prophylaxis for infants exposed to HIV through breast feeding. *Bmj.* 2017;356:j1053.

95. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2010;126(3):e631-8.

96. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, Tardieu M, Blanche S. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet.* 2002;359(9306):583-4.

97. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, Ball W, Barret B, Pautard B, et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(4):695-701.

98. Trocme N, Courcoux MF, Tabone MD, Leverger G, Dollfus C. [Impact of maternal HIV status on family constructions and the infant's relational environment during the perinatal period]. *Arch Pediatr.* 2013;20(1):1-8.



## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

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

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Désir d'enfant et grossesse (mai 2018)

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **mai 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Prise en charge des  
enfants et adolescents  
infectés par le VIH  
(février 2018)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « Pédiatrie »**

*Sous la direction d'Albert FAYE, CHU Robert Debré, Paris*

Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Catherine DOLLFUS	Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Pierre FRANGE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Isabelle FUNCK-BRENTANO	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Fabrice MONPOUX	CHU de Nice
Georges POINT	TRT-5, Dessine-moi un mouton, Paris
Hélène POLLARD	TRT-5, Sol En Si, Paris
Véronique RELIQUET	CHU de Nantes
Nadine TROCMÉ	Hôpital Armand-Trousseau, Paris

La prise en charge du nouveau-né avant le diagnostic d'infection et le suivi de l'enfant non infecté par le VIH sont traités dans le [chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#).

## Introduction

Environ 1 000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivent en France. Le taux de nouvelles infections pédiatriques est très faible de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an [1]. En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 nouveau-nés naissent infectés par le VIH-1 chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie [1]. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants. Bien que rares, quelques diagnostics tardifs, en général au stade Sida, sont aussi effectués chez des enfants nés en France dont les mères ont échappé au dépistage (dépistage non fait pendant la grossesse, ou primo-infection maternelle en cours de grossesse ou d'allaitement). L'évolution de l'infection pédiatrique est donc marquée par une proportion croissante d'adolescents. Outre les difficultés de prise en charge thérapeutique et psychologique à cet âge, se pose le problème de la transition en service d'adultes qui nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont, quant à eux, pour la plupart suivis en médecine adulte. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles – d'origine africaine pour la plupart – justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. Enfin, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé.

## Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable, pour restaurer les capacités du système immunitaire, bloquer toute progression de la maladie et prévenir la sélection de mutations de résistance.

### *Particularités du profil évolutif de l'infection de l'enfant*

En l'absence de traitement, la maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de Sida de l'ordre de 4 à 5 % par an. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée dans le tableau 1 en annexe du chapitre. Environ 2 % des enfants ont un profil de non-progressseurs à long terme (à 10 ans) [2]. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés vivant en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement antirétroviral efficace.

### *Limites du choix des antirétroviraux en pédiatrie*

Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antirétroviraux. D'importants efforts doivent encore être faits par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées et au goût acceptable. Aucune des formulations combinées associant deux ou trois antirétroviraux n'est disponible en pédiatrie en France, contrairement aux formes génériques disponibles dans les pays à faibles ressources. Enfin, le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM basées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance souvent insuffisantes.

Des données de pharmacocinétique de tolérance et d'efficacité ont été récemment rapportées pour plusieurs molécules, permettant d'abaisser l'âge de leur administration à 12 ans (Cf. tableau 2 en annexe). C'est le cas pour la rilpivirine mais surtout pour des formes combinées permettant une prise simplifiée du traitement tel que l'association abacavir/lamivudine/dolutégravir ( $\geq 40$  kg), elvitegravir/cobicistat/TAF/emtricitabine ( $\geq 35$  kg), rilpivirine/emtricitabine/TAF ( $\geq 35$  kg), ou darunavir/cobicistat/TAF/emtricitabine ( $\geq 40$  kg). Toutefois, avant l'âge de 12 ans, les choix restent

limités. Chez le jeune enfant, la présentation galénique du ritonavir en poudre à diluer, récemment disponible, reste à évaluer en termes d'acceptabilité. Les comprimés de 10 et 25 mg de dolutégravir ont permis à cet inhibiteur d'intégrase de disposer en janvier 2018 d'une autorisation de mise sur le marché chez les enfants entre 6 et 12 ans (15 à 40 kg). Cependant, pour d'autres molécules, les présentations pédiatriques utilisées dans les essais cliniques ne sont toujours pas disponibles en France. Par ailleurs, certaines molécules utilisées depuis plusieurs années chez l'adulte n'ont toujours pas d'AMM chez l'enfant. Leur utilisation en première ligne ne peut donc être envisagée pour le moment.

### **Résultats des multithérapies en pédiatrie et importance de l'évaluation à long terme**

Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant infecté par le VIH et traité. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en restant inférieure à celle-ci [3]. Certaines études retrouvent en effet un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte [4]. D'autres montrent une amélioration du succès virologique se rapprochant de 90 % dans les périodes les plus récentes [5].

Ces progrès sont liés d'une part à une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs moindres effets indésirables, d'autre part à la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout à un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement.

Une des principales questions de la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, métabolisme lipidique, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette réflexion, commune avec celle de la médecine adulte, doit tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours à ce sujet est encouragée.

## **Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi**

### **L'initiation du traitement antirétroviral (données générales)**

En dehors des études spécifiques de pharmacologie chez l'enfant, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des études observationnelles non comparatives. Les grandes études comparatives viennent désormais principalement d'Afrique sub-saharienne où vivent la plupart des enfants infectés. Le niveau de morbidité et mortalité y est toutefois différent de celui observé dans les pays à ressources médicales élevées, rendant l'extrapolation des résultats parfois difficile. Le seul aspect bien argumenté est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement antirétroviral systématique précoce [6, 7]. Mais au-delà de l'âge de un an, aucune étude ne permet formellement de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement précoce, probablement en partie du fait d'un manque de puissance des études [7, 8].

Cependant, un certain nombre d'arguments justifie un traitement de plus en plus large des enfants infectés. Des données issues d'études pédiatriques sur la qualité de la reconstitution immunitaire et sur la réduction du réservoir viral [9, 10], les données extrapolées des grandes cohortes d'adultes et en particulier de l'étude START [11], l'impact du VIH dans le cadre d'une infection prolongée chez l'enfant dont la durée est supérieure à celle de l'adulte et la meilleure connaissance de l'utilisation des traitements en pédiatrie sont autant d'arguments plaidant en faveur d'un traitement de tous les enfants infectés.

**Ainsi, le groupe d'experts recommande que tout enfant infecté par le VIH soit traité le plus rapidement possible.**

### **L'enfant de moins de 24 mois**

**Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement.** Le problème majeur est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement sans délai (dans les 2 semaines). Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré [12].

Le traitement une fois débuté ne doit pas être interrompu. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir dès la première ligne thérapeutique à des molécules ne disposant pas d'AMM pour l'âge (en particulier le lopinavir/r).

### ***L'enfant de plus de 24 mois***

La prise en charge à cet âge-là concerne majoritairement des enfants nés hors de France. Le traitement doit être proposé systématiquement. Lorsque l'enfant est symptomatique (stades B et C de la classification CDC), un traitement antirétroviral est recommandé sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques. Chez l'enfant asymptomatique ou peu symptomatique (stade N ou A du CDC), l'évaluation pronostique est basée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et valeur absolue du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse), incitaient en 2010 à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se baser sur le moins bon des deux en cas de discordance. Toutefois, une étude pédiatrique a mis en évidence la meilleure valeur pronostique de la valeur absolue des CD4 en fonction de l'âge par rapport au pourcentage [13].

Les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : le risque de Sida à un an devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à  $<200/\text{mm}^3$  (15 %) pour les plus de 5 ans, à  $<750/\text{mm}^3$  (20 %) avant 3 ans ou  $<500/\text{mm}^3$  (20 %) entre 3 et 5 ans. Des CD4 en deçà de ces seuils motivent l'initiation d'un traitement sans délai.

**Le groupe d'experts recommande de traiter tous les enfants le plus tôt possible après le diagnostic d'infection (impérativement dans les 2 premières semaines en cas de facteur de risque de progression), et de préparer la famille à l'acceptation du traitement pour ne pas le différer.**

Dans de très rares situations où les conditions d'initiation ne sont pas réunies le traitement peut éventuellement être différé au-delà de 1-3 mois sous réserve que le statut clinique et immunologique n'expose pas à un risque élevé de progression à court ou moyen terme. Ces situations sont les suivantes :

- enfant de plus de 2 ans totalement asymptomatique (hors adénopathies), ayant une croissance normale, en l'absence d'infections ORL, bronchiques ou cutanées à répétition, ayant une activité physique intacte, avec un taux de CD4 régulièrement  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  (25 %) entre 2 et 3 ans,  $\geq 750/\text{mm}^3$  (25 %) entre 3 et 5 ans ou  $\geq 500/\text{mm}^3$  (25 %) après 5 ans et une charge virale VIH-1  $<100\ 000$  copies/mL.

En attendant la mise sous traitement, le suivi doit être rapproché – au minimum une fois par trimestre – afin de détecter rapidement les modifications des statuts clinique, immunologique et/ou virologique qui justifieraient la mise en place d'un traitement.

### **Recommandations relatives aux indications thérapeutiques :**

***Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible (AII).***

***Dans certaines situations ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) :***

- ***chez tous les enfants de moins de 24 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI) ;***
- ***chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) (AI) ;***

- **chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) :**
  - \* **ayant des CD4 < 750/mm<sup>3</sup> (20 %) entre 2 et 3 ans et <500/mm<sup>3</sup> (20 %) entre 3 et 5 an),**
  - \* **ou < 200/mm<sup>3</sup> (15 %) après 5 ans (AI).**

**Il est recommandé que le délai d'initiation soit porté à un minimum de 4 semaines en cas d'infection neuroméningée à cryptocoque ou à *Mycobacterium tuberculosis*.**

**Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhésion au traitement jugées nécessaires (soutien administratif et psychologique de la famille, consultation d'éducation thérapeutique, infirmière à domicile voire hospitalisation courte ou en long séjour de l'enfant) doivent être immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.**

## **Choix des médicaments pour le traitement initial**

Chez l'enfant de moins de 12 ans les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement justifie ce choix. Toutefois l'obtention récente pour le dolutégravir d'une AMM chez l'enfant entre 6 et 12 ans a fait évoluer ce choix depuis les précédentes recommandations car cet inhibiteur d'intégrase a une meilleure barrière génétique que les autres INTI et une galénique facile d'utilisation. De plus chez l'adolescent de plus de 12 ans, l'abaissement de l'âge de l'AMM de certaines présentations combinées permettant une simplification de la prise du traitement justifie désormais leur prescription en première ligne au même titre que chez l'adulte.

### **Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la trithérapie**

Chez l'enfant de moins de 12 ans, trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

L'association abacavir+zidovudine est intéressante chez les nourrissons de moins de 24 mois et/ou chez les enfants dont l'observance est incertaine, après vérification de l'absence de l'allèle HLA B57\*01. En effet, la barrière génétique plus élevée de cette combinaison en comparaison à des associations comportant de la lamivudine peut prévenir la survenue de résistances aux INTI [14]. Toutefois, le profil de toxicité de la zidovudine peut constituer une préoccupation à long terme et cette molécule est contre-indiquée en cas d'anémie sévère.

L'association abacavir+lamivudine présente, dans l'étude Penta 5, une meilleure efficacité que les associations abacavir + zidovudine et lamivudine + zidovudine. Cependant, les enfants inclus dans cet essai recevaient un traitement associant 2 INTI et le nelfinavir ou un placebo, et la possible supériorité de l'association abacavir + lamivudine n'a jamais été démontrée par rapport aux deux autres combinaisons d'INTI chez l'enfant recevant comme 3<sup>ème</sup> agent un INNTI ou un IP/r. La possibilité de l'administration de cette association en une prise journalière au-delà de l'âge de 3 mois [15] peut faciliter l'observance.

Enfin l'association lamivudine+zidovudine dispose de comprimés à dose fixe (Combivir®) qui peuvent être intéressants pour leur relative petite taille en particulier en comparaison à l'association abacavir+lamivudine chez des enfants ayant des difficultés importantes à prendre des comprimés.

Le risque d'allergie à l'abacavir est similaire à celui de l'adulte et la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 est désormais nécessaire avant toute prescription de cette molécule. Le niveau de pénétration dans le système nerveux central des différentes molécules est mis en avant par certains pour prévenir ou traiter une encéphalopathie spécifique, mais les données cliniques comparatives sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles.

Le ténofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du tenofovir DF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention avant l'âge de 12 ans soit limitée aux situations de co-infection par le virus de l'hépatite B).

Le ténofovir alafénamide (TAF) est une nouvelle prodrogue du ténofovir dotée d'une efficacité antivirale similaire et d'une tolérance rénale et osseuse meilleure par rapport au tenofovir DF dans les essais réalisés chez l'adulte. Chez l'adolescent, bien qu'une seule étude soit disponible, cette molécule a l'AMM à partir de 12 ans et de 35 kg au sein d'une formulation combinée soit avec

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

l'emtricitabine seule (non disponible en 2017 et à associer avec au moins un 3<sup>ème</sup> agent), soit avec l'emtricitabine, l'elvitegravir et le cobicistat [16].

### **Choix du 3<sup>ème</sup> agent**

#### **Inhibiteurs de protéase boosté par le ritonavir**

Chez l'enfant de moins de 6 ans le recours à un IP/r sera privilégié par rapport aux INNTI et aux INI. La faible barrière génétique des INNTI et du raltegravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant, et le manque de données sur l'utilisation du dolutegravir, justifient ce choix.

Plusieurs études confortent cette stratégie thérapeutique privilégiant le recours initial aux IP/r chez le jeune enfant. Une étude randomisée a montré la supériorité d'un traitement initial comportant du lopinavir/r par rapport à un traitement comportant de la névirapine en termes de réponse virologique et de mortalité chez le nourrisson non exposé à la névirapine dans le cadre de la PTME [17]. Chez le plus grand enfant, un avantage en faveur des IP/r a aussi été mis en évidence en termes de prévention des résistances en cas d'échec virologique [4].

En dessous de l'âge de 3 ans, le choix de l'IP est préférentiellement le lopinavir/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie, de sa co-formulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). Bien que l'AMM du lopinavir ait été accordée à 14 jours, son utilisation reste contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré ([Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)). Chez l'enfant plus grand, le darunavir/r (à partir de 3 ans) et l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) seront privilégiés par rapport au lopinavir/r compte tenu de leur mode d'administration plus simple (prise unique journalière, suspension pour le darunavir, nombre de comprimés plus réduit) et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme. La disponibilité récente de la présentation galénique du « boost » de ritonavir en poudre à diluer reste à évaluer en terme d'acceptabilité. L'atazanavir peut, dans des circonstances exceptionnelles, être administré chez l'enfant sans « boost » de ritonavir. Cependant, ce mode d'administration entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et, par conséquent, une baisse potentielle d'efficacité de la trithérapie. Un tel mode d'administration nécessite une surveillance rapprochée des dosages plasmatiques d'atazanavir et éventuellement une augmentation de la posologie d'atazanavir.

Les autres IP disposant d'une AMM pédiatrique sont le fosamprénavir/r et le tipranavir/r, dont l'utilisation est actuellement exceptionnelle.

Enfin le boost de ritonavir expose à un risque d'interactions médicamenteuses qu'il faudra prendre en compte en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

A noter l'arrivée prochaine d'un traitement combiné darunavir/cobicistat/ténofovir alafénamide (TAF)/emtricitabine qui pourra être proposé à partir de 12 ans et de 40 kg chez des patients naïfs d'ARV ou prétraités sans mutations de résistance et avec une charge virale < 1000.000 copies/mL et un taux de CD4 ≥ 100/mm<sup>3</sup>.

#### **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, la nevirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans, le métabolisme particulier de l'efavirenz ne permettant pas d'obtenir à cet âge des concentrations fiables. Au-delà de cet âge, une étude réalisée au Botswana a suggéré une diminution du risque d'échec virologique chez les enfants âgés de 3 à 16 ans et recevant en première ligne de l'efavirenz par rapport à de la nevirapine [18]. Par ailleurs, une méta-analyse reprenant les études effectuées chez l'adulte et l'enfant suggère que, comparativement à la nevirapine, l'efavirenz est associé à moins d'effets indésirables sévères et moins d'arrêts de traitement pour intolérance malgré la survenue plus fréquente d'effets secondaires neuro-psychologiques [19]. Au vu de ces données, le groupe d'experts recommande qu'en cas de trithérapie de première ligne associant un INNTI, l'efavirenz soit privilégié comme 3<sup>ème</sup> agent. L'etravirine dispose désormais d'une présentation galénique permettant son administration chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, mais son utilisation est restreinte aux situations d'échec thérapeutique aux INNTI.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

L'obtention récente de l'AMM à partir de 12 ans et d'un poids de 35 kg de l'association rilpivirine, emtricitabine et ténofovir alafénamide (TAF) est une option intéressante chez l'adolescent dans un objectif de faciliter l'observance avec l'avantage d'un comprimé de petite taille. Ceci amène à proposer cette association en 1<sup>ère</sup> ligne chez l'adolescent ayant une charge virale plasmatique < 100.000 copies/ml (mais avec prudence en cas de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>). A noter cependant que la barrière génétique faible du virus vis-à-vis de la rilpivirine incite à une grande prudence dans son utilisation en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le recours à la rilpivirine impose que le traitement soit pris au cours d'un repas, pour des raisons pharmacocinétiques.

L'utilisation d'une quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI avec simplification secondaire est proposée par certains experts européens, du fait d'une bonne acceptabilité et de l'efficacité initiale [4]. Cependant, l'efficacité à long terme de cette stratégie est équivalente à celle d'une trithérapie comportant un INNTI et deux INTI [16]. Le groupe d'experts considère que les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour recommander le recours à une première ligne de quadrithérapie associant la nevirapine à trois INTI.

**Inhibiteurs d'intégrase**

Concernant les INI, le raltégravir a une AMM chez l'enfant âgé de plus de 4 semaines, avec une galénique en comprimés « à croquer » (pour l'enfant de poids ≥ 11kg) et en suspension buvable. Le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltegravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'adhésion thérapeutique chez l'enfant. Cependant, le recours au raltégravir chez le jeune enfant pourrait être discuté dans certaines rares indications, en particulier lors du diagnostic de formes avancées de SIDA pédiatrique avec encéphalite liée au VIH pour lesquelles on souhaiterait obtenir un contrôle virologique particulièrement rapide. Enfin, son utilisation pourrait être proposée (hors AMM) en cas de tuberculose traitée par rifampicine (en alternative à l'efavirenz), compte tenu des interactions entre la rifampicine et les IP/r. Concernant le dolutégravir, quelques données d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance ont maintenant été rapportées [20, 21]. Bien que ces données soient peu nombreuses, la disponibilité à partir de 12 ans et 40 kg d'une formulation associant dolutégravir, abacavir et lamivudine en un comprimé par jour et la barrière génétique plus élevée vis-à-vis du dolutégravir par rapport au raltégravir conduisent les experts à recommander cette association en 1<sup>ère</sup> ligne dans cette classe d'âge. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans (15 à 40 kg), des données de pharmacocinétique sont maintenant disponibles dans le cadre de l'étude IMPAACT P1093, et la mise à disposition de comprimés de dolutégravir à 10 et 25 mg dans le cadre de l'AMM permet de proposer cette molécule en première ligne à partir de l'âge de 6 ans.

L'élvitégravir associé à un « boost » de cobicistat au TAF et à l'emtricitabine dans une combinaison en une prise par jour peut être proposé en 1<sup>ère</sup> ligne chez l'enfant âgé de plus de 12 ans et de plus de 35 kg comme évoqué précédemment [16]. A noter cependant que la barrière génétique faible du VIH-1 vis-à-vis de l'elvitégravir incite à une grande prudence dans son utilisation en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le recours à la combinaison TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat expose à un risque d'interactions médicamenteuses (notamment en lien avec le cobicistat), qu'il faudra prendre en compte en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (sans pour autant retarder le début du traitement), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ; il est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

**Recommandations relatives au choix du traitement initial**  
(en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	≥ 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC + 3TC (ou FTC)			ABC*+3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡
	3 <sup>ème</sup> agent	LPV/r	DRV/r	DRV/r ou ATV/r ou DTG	DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3 <sup>ème</sup> agent (par ordre de préférence)	NVP** ou RAL***	LPV/r  EFV ou NVP** ou RAL***		RAL*** EFV ou LPV/r

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TAF : tenofovir Alafenamide; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; cobi = cobicistat; ATV = atazanavir. RPV=rilpivirine

\*en l'absence d'HLA B57\*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ;

\*\*éviter l'association NVP avec ABC

\*\*\*à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡\*si CV < 5 log10 copies/ml

### **Le suivi du traitement et l'observance**

Le suivi de l'enfant évaluera à chaque consultation – en plus de l'examen clinique et des mesures de croissance staturopondérale – l'observance, la tolérance et l'efficacité du traitement. La croissance staturopondérale et le développement pubertaire d'un enfant bien traité sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique peut être plus difficile chez des enfants mis sous traitement tardivement.

Une ou plusieurs visites rapprochées dans le premier mois suivant l'initiation du traitement sont indispensables, notamment pour s'assurer de son acceptabilité et détecter le plus tôt possible d'éventuelles difficultés. Des consultations d'ETP peuvent permettre de s'assurer de la bonne compréhension et de l'acceptabilité de ce traitement, et être reprises en fonction d'éventuels problèmes d'observance ou de changements thérapeutiques. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la réplication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée. Il est certainement justifié lors de l'emploi de molécules hors AMM, lors d'effets indésirables et chez les enfants chez qui un contrôle virologique n'est pas obtenu ou dont le virus présente des mutations de résistance aux IP.



## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce à l'enfant de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant [22, 23] :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...) ;
- des formes galéniques difficiles à prendre par l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût des formes buvables) ;
- des effets indésirables pénibles ;
- l'ignorance de l'enfant de sa séropositivité, son manque de connaissances sur son infection et les risques liés à une observance insuffisante ;
- le refus des parents que l'enfant soit informé de son diagnostic ;
- la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement (stigmatisation, non information fréquente de l'entourage familial) ; secret vis-à-vis des collectivités (école, colonies...) ;
- l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents, leur vécu personnel vis-à-vis de certains traitements ou effets secondaires les fragilités parentales au plan psychique.

### Les complications thérapeutiques

#### **Toxicité des médicaments**

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohortes ou des cas cliniques. Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels, avec troubles du sommeil et difficultés d'apprentissage.

La toxicité mitochondriale peut être observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte, allant d'une hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à une acidose lactique sévère avec défaillance multiviscérale. Les facteurs de risque en sont le jeune âge à l'initiation, les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine. Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé et doit être effectué en cas de symptomatologie évocatrice.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes mais son incidence a considérablement diminué depuis quelques années. Il concernait 20 à 30 % des enfants ; cependant, il est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. De même l'hypertrophie mammaire est difficile à interpréter chez des enfants traités avant la puberté. La lipoatrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. La diminution de l'incidence des lipodystrophies est, sans doute liée au traitement plus précoce des enfants et aux molécules utilisées actuellement avec disparition de la stavudine de l'arsenal thérapeutique.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 % des enfants traités selon les études, en particulier à la puberté. L'utilisation des hypolipémiants n'est pas codifiée chez l'enfant. L'hypertriglycéridémie fréquemment observée sous lopinavir/r peut régresser lors de son remplacement par le darunavir/r ou par un INNTI. Les conseils hygiéno-diététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie. D'autres toxicités ont été observées, notamment osseuses et rénales de type Fanconi sous ténofovir, mais les données sont encore limitées et les cofacteurs, probablement associés à ces toxicités, sont mal identifiés. L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique à la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées comme chez l'adulte.

#### **Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire**

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte, mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où le BCG est systématiquement administré à la naissance, on peut observer des BCGites liées à cette restauration immunitaire. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de restauration immunitaire sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte.

### La « simplification » thérapeutique, l'arrêt thérapeutique

Les données concernant un changement de traitement pour cause de toxicité ou de simplification sont limitées. Elles concernent la substitution d'un IP/r par l'efavirenz ou de la stavudine par le ténofovir. La substitution d'un IP/r par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace est possible sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule et aux



INTI associés. Cette résistance peut ne pas être décelée sur un génotype de résistance récent (notion de mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicaments contre-indique cette substitution. Ainsi, le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules. Cette prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution péjorative des paramètres immunovirologiques après interruption thérapeutique et une étude de la cohorte française suggère des effets négatifs des interruptions non programmées [24]. Une grande variabilité est observée tant dans les arrêts programmés que ceux imposés du fait d'une toxicité. Comme chez l'adulte, la rapidité de décroissance des CD4 après l'arrêt est liée à l'importance du déficit immunitaire à l'initiation du traitement. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à contre-indiquer l'interruption thérapeutique programmée, hors protocole spécifique de recherche.

### **La prise en charge de l'échec thérapeutique**

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. À l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules à barrière génétique faible.

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de bien identifier la/ les cause(s) de l'échec, dont la principale est liée à des défauts d'observance qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant d'améliorer l'observance du traitement (ETP, pilulier, application téléphonique, modalités de prise du traitement, analyse des processus de refus d'origine psychologique...). Il est nécessaire d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable bien que, depuis 2010 et 2013, pour un certain nombre de molécules de 2<sup>e</sup> ligne l'âge d'utilisation figurant dans l'AMM a été abaissé (Cf. tableau 2 en annexe).

## **Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections**

### **Vaccinations usuelles**

L'ensemble des recommandations concernant la vaccination de l'enfant infecté par le VIH est abordé dans le paragraphe « vaccination » du [chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »](#).

### **Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes**

Ce sujet a été très peu abordé en pédiatrie depuis l'ère des multithérapies. La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade 3 de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois permet un arrêt de la prophylaxie contre la pneumocystose. Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite néanmoins à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMZ) à partir de l'âge de six semaines (contre-indication avant un mois) et durant la première année quel que soit le taux de CD4. La prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP/SMZ quotidien. Le bénéfice de la poursuite prolongée du TMP/SMZ observée au Botswana chez des enfants traités par ARV après une médiane de 2 ans (diminution des accès palustres mais aussi des infections sévères) ne peut être directement extrapolé à la situation des enfants en France [25]. Toutefois, ces données rappellent le risque de survenue d'une infection sévère chez des enfants sous ARV même sans déficit immunitaire et la nécessité d'une vigilance continue chez tous les enfants infectés. L'incidence de la pneumopathie lymphoïde est devenue plus rare depuis la disponibilité des multithérapies. Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication a été reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées en cas d'intolérance ou d'échec au TMP/SMZ.

## Les co-infections VHB, VHC

Les co-infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et/ou le virus de l'hépatite B (VHB) doivent être systématiquement recherchées. Comme pour le VIH, le diagnostic sérologique de la transmission materno-fœtale du VHC n'est possible qu'après l'âge de 18 mois. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par la détection de l'ARN-VHC, alors que la sérologie est négative. Très peu d'enfants sont désormais concernés en France, mais le risque est plus élevé chez des enfants nés hors de France (Afrique, Asie, Europe de l'Est) ; les patients co-infectés pour le VIH et le VHC par voie transfusionnelle en France sont tous devenus adultes. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas de sévérité accrue de l'une ou l'autre infection pendant la période pédiatrique. La transmission materno-fœtale du VHC, voie principale de transmission à l'enfant, est accrue en cas co-infection maternelle par le VIH. Cependant, l'utilisation des multithérapies anti-VIH pendant la grossesse atténue ce facteur de risque. Il est probable que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2-3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection soit inférieur à ce qui est observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC [26]. L'indication de la ponction biopsie hépatique n'est pas codifiée et la valeur prédictive de fibrose des tests non invasifs (fibroscan®) est établie chez l'adulte co-infecté et en cours de validation chez l'enfant. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation des nouvelles molécules anti-VHC chez l'enfant. Toutefois le lédirasvir/sofosbuvir a l'AMM chez l'enfant à partir de 12 ans.

La co-infection VIH-VHB a été très peu étudiée chez l'enfant. Le traitement anti-VIH doit, dans ce contexte, prendre en compte l'impact potentiel sur le VHB des traitements anti-VIH actifs sur les deux virus (lamivudine, ténofovir) à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt.

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement d'une hépatite B ou C. Les choix prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB.

## Cancers

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différents types de cancer chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Une diminution majeure de l'incidence a été documentée sous multithérapies efficaces pour les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Kaposi [27]. Le risque résiduel en pédiatrie est surtout lié aux affections malignes secondaires à l'EBV. En cas de survenue d'un cancer, les protocoles établis pour les enfants non infectés sont en règle générale appliqués dans leur intégralité sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant et/ou adaptant la multithérapie antirétrovirale. La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés.

## Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité

### Données générales

Le plus souvent les enfants mènent une vie normale, leur « qualité de vie » n'étant que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles. En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique, surtout du fait de l'importance de la stigmatisation sociale [28]. La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents. Ces enfants ont souvent eu un parcours de vie marqué par des traumatismes précoces (décès, maladie d'un ou deux parents, abandon, adoption intrafamiliale, changement de pays/lieux de vie à des âges différents...). L'adaptation notamment scolaire des jeunes arrivant d'Afrique subsaharienne est également un enjeu. Les secrets de famille s'ajoutent au secret sur la maladie. La non connaissance du diagnostic ou sa révélation tardive à l'adolescence sont des difficultés justifiant un accompagnement pluridisciplinaire soutenu, par les équipes hospitalières mais aussi par des associations dédiées. Ils se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; les autres peuvent recourir au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent des projets affectifs ou d'apprentissage, voire y renoncent.

L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et

seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir dans les associations spécialisées pour les enfants ou adolescents séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille. Dans ce contexte, il est aussi primordial d'accompagner les parents dans le but de les aider à surmonter la difficulté/l'impossibilité de certains à parler de la maladie avec leurs enfants. L'objectif est alors d'aider le ou les parent(s) infecté(s) à se construire en tant que parent responsable.

Globalement, les résultats scolaires des enfants infectés sont similaires à ceux de la population générale [29]. Même si des psychopathologies comme l'anxiété, la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité peuvent subsister, l'expérience française se démarque nettement des descriptions nord-américaines où l'incidence des troubles du comportement ou symptômes psychiatriques est élevée. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

## ***Annnonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage***

### ***L'annonce de la séropositivité à l'enfant***

Il est souhaitable que l'information de l'enfant sur sa séropositivité soit personnalisée en prenant en compte son niveau de compréhension intellectuelle, son stade de développement, son état clinique et son contexte socio-familial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (droit des malades et information des patients), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, ou dès les premières questions de l'enfant sur ses traitements en expliquant sa nécessité aux parents. Il existe un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle, adaptée à la maturité et aux questionnements de l'enfant.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce, même si d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit.

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant, et le refus exprimé par certains parents d'une révélation complète du diagnostic. À ce stade, les pédiatres en général ne nomment pas le virus ni la maladie : ils évoquent volontiers la notion de défenses immunitaires (assez parlante même aux jeunes enfants) et de microbes ou de virus qui ne peuvent se multiplier grâce au traitement.

À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle : connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se structurer et achever de se construire, mais aussi pour mieux comprendre les enjeux de la bonne prise du traitement. Les notions de séropositivité et de Sida peuvent être clairement évoquées en les distinguant bien et en mettant en avant le rôle protecteur des médicaments. Nommer la maladie est l'étape cruciale et incontournable de l'annonce qui doit être achevée avant l'entrée dans la puberté et l'adolescence. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer. L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes : si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant/adolescent et de ses questions.

### ***L'information de l'entourage et des structures d'accueil***

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est informé et en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire (circulaire n° 92-194 du 29 juin 1992 J. Lang).

Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques. Ils ne sont souvent pas au courant ou tardivement informés de la pathologie VIH concernant un ou plusieurs membres de leur famille.

## L'adolescent infecté par le VIH

### *L'enfant séropositif devenu adolescent*

La séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à l'adolescence. Certains adolescents entrent dans la vie adulte avec un préjudice psychologique important : outre le fait qu'ils sont atteints d'une maladie stigmatisante, certains sont orphelins et assument mal l'histoire familiale dont ils ont hérité. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse de la même façon que l'expérience d'une révélation tardive de la séropositivité. Fragilisés dans leur image de soi, les adolescents se sentent, pour la plupart, contraints à préserver le secret sur leur condition y compris vis-à-vis de leurs amis les plus proches et dans le cadre scolaire. Les groupes de parole pour adolescents séropositifs (au sein des services hospitaliers ou associations) ou des forums de jeunes (Paroles d'ados séropos. Actes 2010 et 2013 des forums nationaux de l'association ADOVIH – [adovih@gmail.com](mailto:adovih@gmail.com)) sont efficaces pour échanger et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance. Offrir une écoute « contenante » et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale, permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

### *L'observance du traitement chez l'adolescent*

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est une prise de risque inhérente à cet âge (transgresser les limites imposées par l'adulte), même si elle peut être aussi l'expression d'une souffrance psychologique. Elle se traduit souvent par un arrêt inopiné du traitement, éventuellement prolongé. Cette étape, presque incontournable dans le développement de l'adolescent séropositif, nécessite un accompagnement pluridisciplinaire. Certains adolescents se comportent comme s'ils avaient besoin de vivre physiquement la maladie pour croire à la réalité du diagnostic. Les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, ou chez leurs amis, car la peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis, voire des interruptions thérapeutiques volontaires.

Enfin, dans l'univers de non-dit qui l'entoure, ne pas prendre son traitement peut être le seul moyen dont dispose l'adolescent pour s'exprimer tant sur son infection que sur ses problématiques familiales : par ce refus, il amorce le processus de séparation d'avec ses parents qui lui permettra de devenir adulte. Parfois, tomber malade, ou risquer de le devenir, peut servir à se « connecter » à des parents distants ou inexistants. Ceux qui prennent le plus de risques en arrêtant le traitement sur plusieurs mois vivent le plus souvent sans famille, en foyer ou dans une famille où l'on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié. *A contrario*, un bon niveau de connaissances sur la maladie, souvent associé à une bonne adhésion au traitement, n'est pas une garantie d'observance.

### **Recommandations relatives à l'observance :**

***À l'adolescence, il faut privilégier des stratégies robustes, en évitant si possible des molécules à barrière génétique faible***

***En cas d'observance globalement bonne :***

- – être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible ;
- – détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

***ATTENTION aux changements de traitements pendant l'adolescence : ne pas chercher à tout prix une « simplification » du traitement notamment en une prise/jour ; ne pas modifier fréquemment le traitement au prétexte que la charge virale n'est pas strictement indétectable.***

***En cas de mauvaise observance avérée et prolongée :***

- reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement ;
- ne pas interrompre la prescription d'un traitement antirétroviral et le cas échéant, reprendre la prescription de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime si les CD4 sont < 15 % ;
- identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie ;
- assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille ;
- envisager des mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés dans les cas complexes ou la vie du mineur est mise en danger.

## **Sexualité et prévention**

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils ne souhaitent pas révéler leur séropositivité et craignent de contaminer. Malgré tout, une détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment à des rapports non protégés. En revanche lorsque les adolescents sont bien informés et soutenus, ils adoptent des conduites plus sûres.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, notamment la conduite à tenir en cas d'oubli ou de rupture de préservatif. Le bénéfice d'un traitement antirétroviral efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle doit être évoqué avec l'adolescent, de même que l'absence d'impact notable du VIH sur la fertilité et sur leur capacité de procréation le moment voulu.

La consultation gynécologique, outre l'abord des questions de sexualité et de prévention, facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps. Elle peut également aider à la transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte.

## **Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes**

Ce passage est complexe. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent et ses parents entretiennent avec le pédiatre, souvent depuis le début de leur prise en charge, même s'il s'inscrit dans le processus inévitable de la sortie de l'adolescence vers l'âge adulte. La confrontation aux services d'adultes peut être difficile. Le risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion reste important, surtout lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication grave.

Ce risque vital peut justifier parfois le maintien d'un suivi prolongé en pédiatrie ; cependant, il doit faire réfléchir à de meilleures modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...).

De plus, la préparation à ce passage implique :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent à ce passage, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents et de transmettre au jeune la confiance du pédiatre au médecin d'adulte. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents. Par ailleurs, il est préférable de transférer le jeune en service adulte, lorsqu'il est en situation stable sur le plan immunovirologique, ou bien le plus tôt possible après le début d'un échec virologique ; ceci afin d'éviter l'accumulation de mutations de résistance, rendant complexe la tâche du médecin d'adulte ;
- pour le médecin d'adultes, ce passage implique d'être disponible et accueillant, de relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adulte doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...). L'étayage psychologique de cette phase délicate doit être maintenu.

Dans tous les cas, la mise en place d'un lien fort entre les équipes de pédiatrie et d'adultes (rôle des médecins eux-mêmes, rôle des Corevih) est primordiale. Ce lien peut être facilité par la désignation par le jeune d'un adulte référent de l'entourage ce d'autant plus que la structure familiale a été repérée comme étant déficiente.

## **Les adolescents infectés par voie sexuelle**

Les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) indiquent que si les adolescents de 13-17 ans ne représentent que 1 % du total des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans cette proportion est de 11 %. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité. Filles et garçons sont asymptomatiques dans trois quarts des cas. Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques, un environnement familial instable et une déficience parentale sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST) dont le VIH.



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

La question de la prostitution peut se poser aussi. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales, psychopathologiques ou psychiatriques susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. Comme pour tout sujet séropositif pour le VIH, le traitement anti-VIH doit être initié sans délai, quel que soit le stade clinique ; le soutien à l'observance doit être particulièrement organisé dans ce contexte. Au-delà de 18 ans il est préférable de débiter un suivi en service adulte. En deçà il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte de l'infection et de son diagnostic et le soutien familial. Se pose souvent la question de l'information des parents chez les mineurs non émancipés. Dans les cas où le refus par le jeune de ce partage d'information aux parents serait susceptible de compromettre une prise en charge urgente, le médecin peut prodiguer ses soins sans les informer, après avoir consigné dans le dossier les éléments de cette décision et demandé que le jeune soit accompagné par une personne de plus de 18 ans de son choix (loi du 4 mars 2002). Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, chlamydiae, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique incluant les besoins contraceptifs des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ».

Dans les deux cas, la question de la prévention de la transmission à un ou une partenaire devra être abordée notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie post-exposition pour les partenaires. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychologique et social adapté afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce de la séropositivité VIH.



## Points forts

- Chaque année en France, 50 enfants de moins de 13 ans sont pris en charge pour une infection à VIH nouvellement diagnostiquée. La plupart de ces enfants sont nés à l'étranger dans des pays de forte endémie. Pour ceux qui sont nés en France, il s'agit soit de séroconversions maternelles tardives, pendant la grossesse et/ou l'allaitement, soit de rares échecs de la PTME, soit d'une absence de dépistage relevant de situations particulièrement complexes, tant au plan psychologique que social.
- Une cinquantaine d'adolescents de moins de 18 ans sont infectés chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement des enfants reste extrapolé de l'expérience adulte. Toutefois, certaines spécificités de la prise en charge chez l'enfant justifient la conduite d'études pédiatriques adaptées.
- D'importants efforts doivent être poursuivis par l'industrie pharmaceutique dans le développement de formes galéniques adaptées à la pédiatrie.
- Tous les enfants infectés par le VIH relèvent d'un traitement antirétroviral.
- L'annonce du diagnostic à l'enfant est basée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel. Il est souhaitable que l'information complète soit achevée avant la fin de la puberté.
- L'adolescence est presque toujours une période difficile, pour l'appropriation du diagnostic et de ses implications et pour l'observance thérapeutique.

## **Le groupe d'experts recommande :**

- de prendre en charge les enfants infectés par le VIH dans un centre spécialisé pédiatrique ;
- d'initier le plus tôt possible un traitement antirétroviral chez tout enfant infecté par le VIH-1 (AII). Ce traitement est à initier sans délai (dans les 2 semaines) dans les situations suivantes :
  - chez tous les enfants de moins de 24 mois (AI) ;
  - chez les enfants de plus de 24 mois symptomatiques (CDC B ou C) (AI) ; ou asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) ayant des CD4 < 750/mm<sup>3</sup> (20 %) entre 2 et 3 ans ou < 500/mm<sup>3</sup> (20 %) entre 3 et 5 ans ou < 200/mm<sup>3</sup> (15 %) après 5 ans (AI).
- de privilégier en traitement d'initiation, chez l'enfant de moins de 6 ans une trithérapie incluant un IP/r compte tenu de la barrière génétique élevée et des problèmes d'observance chez l'enfant (A) chez l'enfant de 6 à 12 ans une trithérapie incluant un IP/r ou le DTG et chez l'enfant à partir de 12 ans une trithérapie incluant le DTG, l'EVG/cobicistat, la RPV ou un IP/r ;
- de réaliser un dosage sanguin des ARV en cas d'intolérance, d'échec virologique et lors de l'utilisation de molécules hors AMM pédiatrique (AIII) ;
- de reprendre régulièrement avec l'adolescent les informations concernant le traitement et la maladie ainsi que les questions sur la sexualité, les moyens de prévention de la transmission (dont le traitement) et la procréation (A) ;
- de mettre en place un accompagnement psychologique et social destiné à rassurer :
  - les familles, en les aidant particulièrement dans le processus d'annonce du diagnostic à l'enfant et leur construction en tant que parents responsables ;
  - les enfants, en les aidant à s'approprier la maladie et son traitement ;
  - les adolescents, en les accompagnant dans leur construction identitaire.
- de mettre en place une bonne coordination entre les structures pédiatriques et adultes lors de la transition (AIII) ; de mettre en place à cet effet au moins une des modalités d'accompagnement spécifiques à cette transition (espaces dédiés aux adolescents, consultations conjointes, médiateurs, infirmières de transition...) et de poursuivre un suivi à long terme des adultes infectés pendant l'enfance ;
- d'être très attentif au suivi des jeunes contaminés sexuellement qui constituent une population vulnérable chez qui le risque de rupture de suivi est élevé.

## Annexes

**Tableau 1. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Diseases Control)**

### A : Classification clinique (résumée)

Catégorie N : *Asymptomatique*.

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL et/ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

**La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III).**

**B : Évaluation du degré de déficit immunitaire, basé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)**

		CD4 selon l'âge		
		<12 mois	1-5 ans	6-12 ans
<b>I</b>	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%)	≥25	≥25	≥25
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	≥1 500	≥1 000	≥ 500
<b>II</b>	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%)	15-24	15-24	15-24
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	750-1499	500-999	200-499
<b>III</b>	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%)	< 15	<15	<15
	Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	<750	<500	< 200

**Source** : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998 ; 47 RR-4, 1-38.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

**Tableau 2. Posologie et présentation des antirétroviraux chez l'enfant**

Molécules	Formes galéniques disponibles	Âge minimal AMM	Posologies selon l'AMM
<b>Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse</b>			
Abacavir Ziagen®	solution buvable 20mg/ml cp 300mg	3 mois <sup>1</sup>	<b>En solution buvable</b> 8 mg/kg x2/j <sup>1</sup> (max. 300mg x2/j) <b>En comprimés<sup>1</sup>:</b> 14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
Abacavir + lamivudine Kivexa®	cp 600/300 mg	12 ans et poids ≥ 40kg	1 cp/j
Abacavir + lamivudine + zidovudine Trizivir®	cp 300/150/300 mg	18 ans	1 cp x2/j
Emtricitabine Emtriva®	solution buvable 10mg/ml gél. 200mg	4 mois	<b>En solution buvable :</b> 6mg/kg x1/j (max. 240mg/j) <b>En gélules :</b> Poids > 33kg : 1 gél./j Bioéquivalence cp/sol.buvable = 200/240)
Emtricitabine + ténofovir Truvada®	cp 200mg/245mg	12 ans	1 cp/j
Emtricitabine + ténofovir alafénamide Descovy®	cp 200mg/10mg et 200mg/25mg	12 ans et poids ≥35kg	<b>Si co-administration avec atazanavir/ritonavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, lopinavir/ritonavir :</b> 1 cp/j à 200mg/10mg <b>Si co-administration avec dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltégravir</b> 1 cp/j à 200mg/25mg
Lamivudine Epivir®	solution buvable 10mg/ml cp 150, 300mg	3 mois <sup>1,2</sup>	<b>En solution buvable :</b> > 3 mois : 4 mg/kg x2/j (max. 150mg x2/j) <sup>1</sup> <b>En comprimés :</b> 14-21kg : ½ cp à 150mg x2/j 21-30kg : ½ cp à 150mg matin et 1 cp à 150mg soir > 30kg : 1 cp à 150mg x2/jour
Ténofovir Viread®	Granulés 33mg de ténofovir disoproxil/cuiller mesure  cp contenant 123, 163, 204, 245mg de ténofovir disoproxil (soit respectivement 150, 200, 250 et 300mg de fumarate de ténofovir disoproxil) <b>(possibilité d'administration des cp après délitement dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de raisin)</b>	2 ans	<b>En granulés :</b> 6.5mg/kg de ténofovir disoproxil x1/j, soit : 10-12kg : 65mg = 2 cuillers/j 12-14kg : 82mg = 2.5 cuillers/j 14-17kg : 98mg = 3 cuillers/j 17-19kg : 114mg = 3.5 cuillers/j 19-22kg : 131mg = 4 cuillers/j 22-24kg : 147mg = 4.5 cuillers/j 24-27kg : 163mg = 5 cuillers/j 27-29kg : 180mg = 5.5 cuillers/j 29-32kg : 196mg = 6 cuillers/j 32-34kg : 212mg = 6.5 cuillers/j 34-35kg : 229mg = 7 cuillers/j >35kg : 245mg = 7.5 cuillers/j  <b>En comprimés :</b> 6-12 ans et 17-22kg : 1 cp à 150mg /j 6-12 ans et 22-28kg : 1cp à 200mg/j 6-12 ans et 28-35kg : 1cp à 250mg/j ≥12 ans et > 35kg : 1cp à 300mg/j

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

<b>Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse</b>			
Zidovudine Retrovir®	solution buvable 10mg/ml gél. 100, 250mg	Naissance	<b>En solution buvable :</b> 4-8kg : 12mg/kg x2/j  9-29kg : 9mg/kg x2/j (max. 300mg x2/j)  <b>En gélules:</b> 8-13kg : 1 gél. 100mg x2/j 14-21kg : 1 gél. 100mg matin + 2 gél. 100mg soir 22-29kg : 2 gél. 100mg x2/j (ou 1 gél. 250mg x2/j si poids 28-30kg) > 30kg : 1 gél 250mgx2/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	cp 300/150 mg	12 ans	14-21kg : ½ cp x2/j 21-30kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30kg : 1 cp x2/jour
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>			
Efavirenz Sustiva®	solution buvable 30mg/ml gél. 50, 100, 200mg cp 600mg	3 ans et poids ≥15kg	<b>En sol. buvable :</b> 13-14.9kg : 3-5 ans : 12ml x1/j ≥ 5ans : 9ml x1/j 15-19.9kg : 3-5 ans : 13ml x1/j ≥ 5ans : 10ml x1/j 20-24.9kg : 3-5 ans : 15ml x1/j ≥ 5ans : 12ml x1/j 25-32.4kg : 3-5 ans : 17ml x1/j ≥ 5ans : 15ml x1/j  32.5-40kg : 17ml x1/j  > 40kg : 24ml x1/j  <b>En gélules/comprimés :</b> 13-14.9kg : 200mg x1/j 15-19.9kg : 250mg x1/j 20-24.9kg : 300mg x1/j 25-32.4kg : 350mg x1/j 32.5-40kg : 400mg x1/j >40kg : 600mg x1/j
Etravirine Intelence®	cp 25, 100, 200mg <b>(possibilité d'administration des cp après dispersion dans un verre d'eau)</b>	6 ans et poids ≥16kg	16-20kg : 100mg x2/j  20-25kg : 125mg x2/j 25-30kg : 150mg x2/j >30kg : 200mg x2/j
Nevirapine Viramune®	solution buvable 10mg/ml cp 200mg cp LP 100, 400mg	2 mois (3 ans pour forme LP)	<b>En sol. buvable ou comprimés<sup>3</sup> :</b> ≤ 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines puis 7mg/kg x2/j > 8 ans : 4mg/kg x1/j pendant 2 semaines (max. 200mg/j) puis 4 mg/kg x2/j (max. 200 mg x2/j) <b>En comprimés à libération prolongée</b> (à n'utiliser qu'après la période d'initiation de 2 semaines) < 8 ans et 12.5-17.8kg : 200mg x1/j < 8 ans et 17.9-24.9kg : 300mg x1/j < 8 ans et ≥ 25kg : 400mg x1/j ≥ 8 ans et 17.9-31.2kg : 200mg x1/j ≥ 8 ans et 31.3-43.7kg : 300mg x1/j ≥ 8 ans et ≥ 43.8kg : 400mg x1/j
Rilpivirine Edurant®	cp 25mg	12 ans	1 cp/j

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

<b>Inhibiteurs de protéase</b>			
Atazanavir Reyataz®	gél 150, 200, 300mg	6 ans	15-20kg : 150mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup> 20-40kg : 200 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup> ≥ 40kg : 300 mg x1/j (+ ritonavir 100 mg x1/j) <sup>4</sup>
Darunavir Prezista®	suspension buvable 100mg/ml comprimés 75, 150, 400, 600, 800mg	3 ans et poids ≥ 15kg	<b>Patient naïf d'antirétroviraux:</b> <b>En suspension buvable :</b> 15-30kg : 6ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 6.8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) <b>En comprimés :</b> 15-30kg : 600mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 675mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 800mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) <b>Patient prétraité par des antirétroviraux (possibilité d'administration en 1 prise /j si absence de mutation de résistance au darunavir, virémie VIH-1 &lt; 5 log<sub>10</sub> copies/ml et CD4&gt; 100/mm<sup>3</sup>) :</b> <b>En suspension buvable :</b> 15-30kg : 3.8ml x2/j (+ ritonavir 50mg <sup>5</sup> x2/j) ou 6ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 4.6ml x2/j (+ ritonavir 60mg <sup>5</sup> x2/j) ou 6.8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 6ml x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) ou 8ml x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) <b>En comprimés :</b> 15-30kg : 375mg x2/j (+ ritonavir 50mg <sup>5</sup> x2/j) ou 600mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) 30-40kg : 450mg x2/j (+ ritonavir 60mg <sup>5</sup> x2/j) ou 675mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j) ≥ 40kg : 600mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) ou 800mg x1/j (+ ritonavir 100mg x1/j)
Fosamprenavir Telzir®	solution buvable 50mg/ml cp 700mg	6 ans	25-32kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 3mg/kg x2/j) <sup>4</sup> 33-38kg : 18mg/kg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) <sup>4</sup> ≥ 39kg : 1 cp x2/j (+ ritonavir 100 mg x2/j) <sup>4</sup>
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	solution buvable 80mg lopinavir/ 20mg ritonavir/ml cp 100/25mg, 200/50mg ( <b>à ingérer intacts</b> )	14 jours Et 42 SA	<b>En sol. buvable<sup>6,7</sup> :</b> 14 j-6 mois : 300 mg/m <sup>2</sup> lopinavir x 2/j >6 mois-<18 ans : 230mg/m <sup>2</sup> lopinavir x2/j (max. 400mg x2/j) Pour la FDA, 230mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant naïf et 300mg/m <sup>2</sup> x2/j chez l'enfant prétraité Si co-administration avec efavirenz/nevirapine, augmenter à 300mg/m <sup>2</sup> de lopinavir x2/j <b>En comprimés<sup>7</sup> :</b> Surface corporelle = 0.5-0.9m <sup>2</sup> : 200mg x2/j Surface corporelle = 0.9-1.4m <sup>2</sup> : 300mg x2/j Surface corporelle ≥ 1.4m <sup>2</sup> (ou poids ≥ 40kg) : 400mg x2/j
Saquinavir Invirase®	gél. 200mg cp. 500mg	16 ans	500mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j) pendant 7 jours puis 1000mg x2/j (+ ritonavir 100mg x2/j)
Tipranavir Aptivus®	solution buvable 100mg/ml capsules 250mg	2 ans	<b>En sol. buvable :</b> 375mg/m <sup>2</sup> x2/j (+ ritonavir 150mg/m <sup>2</sup> x2/j) En capsules (si âge ≥ 12 ans) : 2cp x2/j (+ ritonavir 200mg x2/j)
Ritonavir Norvir®	Poudre pour suspension buvable sachets de 100mg à mettre en suspension dans 9.4ml de liquide ou (en cas d'administration de 100mg/prise) mélanger la totalité du sachet sur une petite quantité d'aliment semi-liquide. comprimés 100mg ( <b>à ingérer intacts</b> )	2 ans	A n'utiliser qu'en « booster » des autres inhibiteurs de protéase
<b>Inhibiteurs de fusion</b>			
Enfuvirtide Fuzeon®	90mg/ml (injections sous-cutanées)	6 ans	2mg/kg x2/j



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)

<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>			
Dolutegravir Tivicay®	cp 10mg, 25mg (non commercialisés en 2017) cp 50mg	6 ans et poids ≥ 15kg	<b>Enfant sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase</b> 15-<20kg : 20 mg x1/j (2 cp de 10 mg) 20-<30 kg: 25 mg x1/j 30-<40kg : 35 mg x1/j (1cp 10 mg + 1 cp 25 mg) ≥ 40kg : 50 mg x1/j <b>Enfant avec résistance confirmée ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase</b> 30-<40kg : 35mg x2/j ≥ 40kg : 50mg x2/j
Raltégravir Isentress®	granulés pour suspension buvable sachets de 100mg (diluer la totalité du sachet dans 5ml d'eau - > concentration de la solution buvable de 20mg/ml) cp à croquer (sécables) 25, 100mg cp pelliculé 400mg	4 semaines et poids ≥ 3 kg	<b>En granulés pour suspension buvable (enfant &lt;12 ans) :</b> 3-4 kg : 1ml x2/j 4-6kg : 1.5ml x2/j 6-8kg : 2ml x2/j 8-11kg : 3ml x2/j 11-14kg : 4ml x2/j 14-20kg : 5ml x2/j <b>En comprimés à croquer (enfant &lt; 12 ans):</b> 11-14kg : 75mg x2/j 14-20kg : 100mg x2/j 20-28kg : 150mg x2/j 28-40kg : 200mg x2/j ≥ 40kg : 300mg x2/j <b>En comprimés pelliculés (enfant de poids ≥ 25kg) : 1 cp de 400mg x2/j</b> <b>Attention ! Il n'existe pas de bioéquivalence de dose entre les granulés pour suspension buvable, les comprimés à croquer et les comprimés pelliculés.</b>
<b>Antagonistes du corécepteur CCR5</b>			
Maraviroc Celsentri®	cp 150, 300mg	18 ans	150 à 600mg x2/j selon les antirétroviraux associés
<b>Associations combinées de plusieurs antirétroviraux de classes thérapeutiques différentes</b>			
Dolutegravir + abacavir + lamivudine Triumeq®	Cp 50mg/600mg/300mg	12 ans et poids ≥40kg	1 cp/j
Efavirenz + emtricitabine + ténofovir Atripla®	cp 600/200/245mg	18 ans	1 cp/j
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir Stribild®	cp 150/150/200/245mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide Genvoya®	cp 150/150/200/10mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir Eviplera®	cp 25/200/245mg	18 ans	1 cp/j
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafenamide Odefsey®	cp 25/200/25 mg	12 ans et poids ≥35kg	1 cp/j
Darunavir+co-bicistat+emtricitabine+ ténofovir alafenamide Symtuza®	cp 800/150/200/10 mg	12 ans et poids ≥40kg	1 cp/j

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

<sup>1</sup> Possibilité d'administration de lamivudine et abacavir en 1 prise quotidienne (même posologie journalière totale) chez l'enfant  $\geq 3$  mois

<sup>2</sup> Posologies de lamivudine proposées chez le nourrisson (Bouazza N et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011):

- âge < 8 semaines : 4mg/kg/jour
- âge 8-16 semaines : 5mg/kg/jour
- âge 16-25 semaines : 6mg/kg/jour

<sup>3</sup> Posologies de nevirapine proposées pour les enfants de 3-10kg (Foissac F et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2013) :

- \* Poids 3 – 6kg : 75mg x2/j
- \* Poids 6 – 10kg : 100mg x2/j

<sup>4</sup> Possibilité, dans certaines circonstances particulières, d'administrer l'atazanavir et le fosamprénavir sans « boost » de ritonavir. Cependant, cela entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atazanavir et de fosamprénavir, avec un risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral. Lorsque l'atazanavir et le fosamprénavir sont prescrits sans co-administration de ritonavir, il convient **d'augmenter d'emblée** leurs posologies quotidiennes et d'effectuer **impérativement** une surveillance rapprochée de leurs dosages plasmatiques. Par ailleurs, l'atazanavir sans « boost » de ritonavir ne doit pas être prescrit en cas de co-administration de ténofovir (risque de diminuer les concentrations plasmatiques d'atazanavir).

<sup>5</sup> Possibilité de substituer la forme buvable (sachets) de ritonavir par 1 cp de 100mg chez l'enfant de poids  $\geq 20$ kg (même si le changement de galénique implique une augmentation de la dose administrée).

<sup>6</sup> Posologies de lopinavir (**contre-indiqué chez le prématuré**) proposées pour les enfants de poids  $\leq 10$ kg (Urien S et al, *Br J Clin Pharmacol.* 2011):

- \* poids 2 – 6kg : 80mg x2/j
- \* poids 6-10kg : 120mg x2/j

<sup>7</sup> Equivalence des posologies de lopinavir en mg/m<sup>2</sup> et mg/kg

- \* Poids < 15kg : 230mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  12mg/kg et 300mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  13mg/kg
- \* Poids  $\geq 15$ kg et < 40kg, 230mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  10mg/kg et 300mg/m<sup>2</sup>  $\approx$  11mg/kg

## Références

1. Heraud-Bousquet, V., et al., *A three-source capture-recapture estimate of the number of new HIV diagnoses in children in France from 2003-2006 with multiple imputation of a variable of heterogeneous catchability*. BMC Infect Dis, 2012. 12: p. 251.
2. Warszawski, J., et al., *Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort*. Clin Infect Dis, 2007. 45(6): p. 785-94.
3. Judd, A., et al., *Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe*. HIV Med, 2017. 18(3): p. 171-180.
4. Babiker, A., et al., *First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial*. Lancet Infect Dis, 2011. 11(4): p. 273-83.
5. Cohen, S., et al., *Long-term response to combination antiretroviral therapy in HIV-infected children in the Netherlands registered from 1996 to 2012*. AIDS, 2013. 27(16): p. 2567-75.
6. Violari, A., et al., *Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants*. N Engl J Med, 2008. 359(21): p. 2233-44.
7. Puthanakit, T., et al., *Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial*. Lancet Infect Dis, 2012. 12(12): p. 933-41.
8. Schomaker, M., et al., *When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa*. PLoS Med, 2013. 10(11): p. e1001555.
9. Picat, M.Q., et al., *Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study*. PLoS Med, 2013. 10(10): p. e1001542.
10. Luzuriaga, K., et al., *HIV type 1 (HIV-1) proviral reservoirs decay continuously under sustained virologic control in HIV-1-infected children who received early treatment*. J Infect Dis, 2014. 210(10): p. 1529-38.
11. Lundgren, J.D., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. 373(9): p. 795-807.
12. Trocme, N., et al., *[Viral failure in infants perinatally infected with HIV: A double punishment]*. Arch Pediatr, 2017. 24(4): p. 317-326.
13. Boyd, K., et al., *Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children*. AIDS, 2010. 24(8): p. 1213-7.
14. Frange, P., M.L. Chaix, and S. Blanche, *Preserving future therapeutic options: should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART?* AIDS, 2013. 27(2): p. 151-4.
15. *Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months*. Antivir Ther, 2010. 15(3): p. 297-305.
16. Gaur, A.H., et al., *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial*. Lancet HIV, 2016. 3(12): p. e561-e568.
17. Violari, A., et al., *Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children*. N Engl J Med, 2012. 366(25): p. 2380-9.
18. Lowenthal, E.D., et al., *Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children*. JAMA, 2013. 309(17): p. 1803-9.
19. Shubber, Z., et al., *Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis*. AIDS, 2013. 27(9): p. 1403-12.
20. Briand, C., et al., *Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study*. J Antimicrob Chemother, 2017. 72(3): p. 837-843.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

21. Viani, R.A., C. ; Fenton, T. ; Acosta, EP. ; Hazra, R., Townley, E. Steimers, D. ; Min, S. ; Wiznia, A., *P1093 Study team, safety, pharmacokinetics and efficacy of Dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents : forty-eight-week results from IMPAACT P1093*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015.
22. Trocme, N., et al., [*Factors impacting on antiretroviral therapy compliance in HIV positive adolescents*]. *Arch Pediatr*, 2002. 9(12): p. 1241-7.
23. Haberer, J. and C. Mellins, *Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy*. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2009. 6(4): p. 194-200.
24. Aupiais, C., et al., *Interruption of cART in clinical practice is associated with an increase in the long-term risk of subsequent immunosuppression in HIV-1-infected children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. 33(12): p. 1237-45.
25. Bwakura-Dangarembizi, M., et al., *A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa*. *N Engl J Med*, 2014. 370(1): p. 41-53.
26. Claret-Teruel, G., et al., *Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(9): p. 801-4.
27. Simard, E.P., et al., *Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. 21(1): p. 148-54.
28. Funck-Brentano, I.V., F. ; Blanche, S., *Différences et normalités dans l'infection à VIH de l'enfant et de l'adolescent : une problématique identitaire complexe*. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2009. 57: p. 303-15.
29. Dollfus, C., et al., *Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10)*. *Clin Infect Dis*, 2010. 51(2): p. 214-24.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018)**

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicitées à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **février 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>



# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Accès aux soins  
et qualité de vie  
(juillet 2017)

## **Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH** *Sous la direction du Pr Philippe Morlat, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## Commission « Accès aux soins et qualité de vie »

*Sous la direction de Marianne L'Hénaff, TRT-5, ARCAT, Paris*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
André CABIE	CHU Fort de France, Université des Antilles
Michel CELSE	Conseil national du sida et des hépatites virales, Paris
Jean-Michel DELILE	CEID, Fédération Addiction, Bordeaux
Nicolas DERCHE	ARCAT, Paris
Claire FESSARD	Comité médical pour les exilés, Le Kremlin-Bicêtre
Flore GANON-LECOMTE	Médecins du monde, Paris
Chloé LE GOUËZ	AIDES, Pantin
Florence LE MAREC	CHU Saint-Antoine, Paris
Georges MARTINHO	Fédération Addiction, Paris
Christophe MATHIAS	Act Up, Paris
Hélène NARBONI	FNH-VIH, Paris
Rose NGUYEN	Maison d'Arrêt des Femmes, Fleury-Mérogis
Marie-Dominique PAUTI	Médecins du monde, Paris
Pascal REVAULT	Comité médical pour les exilés, Le Kremlin Bicêtre
Giovanna RINCON MURILLO	Acceptess T, Paris
Laurent THEVENIN	FNH-VIH, Paris
Adeline TOULLIER	AIDES, Pantin
Nicolas VIGNIER	CH Melun (77), INSERM et UPMC Univ Paris 06, PLESP, Paris

## Personnes auditionnées

Jean-Luc BOUSSARD	COREVIH IDF Est
Céline MICHAUD	CH Mayotte
Samuel LAURIER	CPAM, Paris

Ce texte ayant une portée informative allant au-delà de simple recommandations, il a semblé utile de le faire précéder d'un sommaire, facilitant l'accès aux différentes rubriques.

## Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>Conditions de vie des personnes vivant avec le VIH .....</b>	<b>6</b>
<i>Des populations hétérogènes et cumulant des facteurs de vulnérabilité .....</i>	<i>6</i>
<i>Evolutions médico-socio-économiques.....</i>	<i>7</i>
<i>Isolement et discriminations .....</i>	<i>8</i>
<i>Le fort besoin d'un accompagnement social .....</i>	<i>8</i>
<i>Parcours de vie : les immigrés d'Afrique subsaharienne face au VIH et à la précarité .....</i>	<i>9</i>
Une installation difficile en France .....	9
Des infections acquises en France .....	9
Un accès aux soins conservé .....	9
<b>Accès aux soins et couverture maladie .....</b>	<b>10</b>
<i>Réforme de l'Assurance maladie (PUMa).....</i>	<i>10</i>
<i>Aide Médicale d'Etat.....</i>	<i>13</i>
<i>Accès à la couverture complémentaire.....</i>	<i>13</i>
<i>Prise en charge à 100 % (ALD) et protocole de soins.....</i>	<i>14</i>
<i>Restes à charge .....</i>	<i>15</i>
<i>Fonds pour les Soins Urgents et Vitaux .....</i>	<i>15</i>
<i>Les permanences d'accès aux soins de santé.....</i>	<i>16</i>
Les PASS, un dispositif à promouvoir et à harmoniser .....	16
<b>Emploi, Ressources, prestations sociales .....</b>	<b>17</b>
<i>Situation d'emploi des PVVIH.....</i>	<i>17</i>
<i>Dispositifs de maintien ou de retour à l'emploi.....</i>	<i>17</i>
<i>La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé.....</i>	<i>18</i>
<i>Le temps partiel thérapeutique .....</i>	<i>18</i>
<i>Les Revenus de remplacement.....</i>	<i>19</i>
La Pension d'invalidité .....	19
L'Allocation Adulte Handicapée (AAH) .....	19
<i>Infection à VIH et handicap.....</i>	<i>20</i>
Le taux d'incapacité .....	21
<b>Améliorer l'offre d'hébergement et de logement .....</b>	<b>25</b>
<i>Les hébergements adaptés .....</i>	<i>25</i>
<i>L'accès au logement social .....</i>	<i>26</i>
<i>Les dispositifs mobiles de l'accompagnement à domicile .....</i>	<i>28</i>
<i>Les services de coordination thérapeutique .....</i>	<i>29</i>
<i>Fin de vie des PVVIH et soins palliatifs.....</i>	<i>31</i>
Les Ressources en soins palliatifs .....	31
L'allocation journalière d'accompagnement d'une personne en fin de vie (AJAP).....	32
<b>Prendre en compte et anticiper le vieillissement des PVVIH.....</b>	<b>32</b>
<i>Anticiper le passage à la retraite.....</i>	<i>32</i>
<i>Relever les nouveaux défis : maintien à domicile, maisons de retraite, EHPAD.....</i>	<i>33</i>

<b>Vulnérabilité et populations clés .....</b>	<b>34</b>
<i>Personnes étrangères .....</i>	<i>34</i>
Droit au séjour pour raisons médicales.....	35
Bilan de santé à l'arrivée.....	36
Médiation et interprétariat en santé .....	37
<i>Femmes enceintes en situation de précarité.....</i>	<i>37</i>
<i>Usagers de drogues .....</i>	<i>38</i>
<i>Travailleur-ses du sexe .....</i>	<i>39</i>
<i>Les personnes transgenres.....</i>	<i>40</i>
Caractéristiques médico-sociales des PVVIH transgenres .....	40
Renforcer les droits des personnes transgenres .....	41
<i>Les soins dans les lieux de privation de liberté .....</i>	<i>42</i>
Les lieux de privation de liberté.....	43
Accès aux droits .....	43
Accès aux soins .....	44
Dépistage .....	44
Prévention et Réduction des risques (RdR).....	44
<i>Départements et collectivités territoriales d'Outre-mer .....</i>	<i>49</i>
<b>Enjeux éthiques et sociétaux de la prise en charge, droits fondamentaux .....</b>	<b>50</b>
<i>Le rôle pionnier de la lutte contre le Sida .....</i>	<i>50</i>
<i>L'évolution du contexte et des enjeux de la lutte contre le sida .....</i>	<i>50</i>
<i>L'enjeu de maintenir une approche globale .....</i>	<i>51</i>
<i>Promouvoir l'autonomie des personnes .....</i>	<i>51</i>
<i>Partager l'information avec les personnes concernées .....</i>	<i>52</i>
<i>Garantir le respect de la confidentialité et du secret professionnel .....</i>	<i>52</i>
<b>Lutter contre les discriminations.....</b>	<b>53</b>
<i>Lutter contre la sérophobie .....</i>	<i>53</i>
Lutter contre la stigmatisation en changeant l'image des PVVIH .....	53
Inscrire l'état de santé dans le Code pénal.....	54
<i>Soins funéraires de conservation .....</i>	<i>54</i>
<i>Prévenir le risque pénal lié à la transmission du VIH .....</i>	<i>54</i>
<i>Supprimer les restrictions d'accès à certains emplois et formations pour les PVVIH .....</i>	<i>55</i>
<i>Améliorer l'accès au crédit des PVVIH.....</i>	<i>56</i>
<i>Lutter contre les refus de soins .....</i>	<i>58</i>
<b>Promouvoir une offre de santé sexuelle spécifique .....</b>	<b>59</b>
<b>Rôle des associations.....</b>	<b>60</b>
<b>Points forts.....</b>	<b>61</b>
<b>Le groupe d'experts recommande.....</b>	<b>63</b>
<b>Références .....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations.....</b>	<b>73</b>

## Introduction

Si les thérapies antirétrovirales permettent aujourd'hui à la plupart des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), en particulier lorsque la prise en charge a été initiée tôt, de retrouver ou conserver un bon état de santé, de ramener le risque de décès à des niveaux proches de celui des personnes séronégatives, et de réduire le risque de complications lié à l'infection, elles ne permettent pas pour autant de résoudre les difficultés économiques et sociales auxquelles sont confrontées les PVVIH : difficultés d'accès aux soins, problèmes de revenus, d'emploi, de logement, de relation avec les autres, de révélation du statut sérologique ou de vie affective et sexuelle.

L'amélioration de la qualité de vie des PVVIH, qui participe au succès thérapeutique et à l'inscription dans un parcours de santé au long cours, implique de favoriser l'accès aux soins et aux droits des personnes cumulant des facteurs de vulnérabilités, bénéficier du traitement pour soi et pour prévenir la transmission, consolider le soutien face aux difficultés sociales et discriminations, renforcer leurs capacités d'agir, et favoriser leur santé sexuelle et leur vie affective.

La prise en charge doit donc dépasser les seuls aspects biomédicaux pour prendre en compte l'individu dans sa globalité, plus encore qu'avant compte tenu de l'évolution des caractéristiques des PVVIH, illustrée par les données des enquêtes VESPA et Parcours.

L'infection par le VIH peut favoriser ou aggraver les situations de précarité : perte d'emploi, conséquences sur la vie affective, familiale, sociale... Aussi, une évaluation de la situation sociale des personnes doit être amorcée dès que possible (en orientant au besoin vers les services sociaux) pour repérer les éléments susceptibles d'engendrer une détérioration de la situation personnelle, et informer sur les droits, les aides sociales, les différentes institutions et intervenants du secteur social. Un accompagnement global considérant la personne dans toutes ses dimensions (affectives, juridiques, psychologiques, etc.) doit être envisagé, particulièrement pour les plus fragilisés, afin de maintenir ou restaurer les liens familiaux, sociaux ou professionnels. Les personnes isolées ont un accès plus difficile au système de santé : problématiques administratives, financières, culturelles, barrière de la langue, faible connaissance des différents services sociaux et sanitaires, lourdeur des démarches, cloisonnement des services et administrations, qui ne facilitent pas le recours aux dispositifs existants.

Au-delà des PVVIH, l'amélioration des conditions de vie des populations clés exposées au risque d'infection au VIH (en particulier : HSH, personnes migrantes, usagers de drogues, personnes transgenres, travailleurs du sexe avec facteurs de vulnérabilité, [\(Cf. chapitre « Prévention et dépistage »\)](#) est un enjeu de santé publique. En effet, ces populations vivent des situations d'inégalité, d'exclusion, de discrimination et de violation de leurs droits fondamentaux. Il est donc important de soutenir leur accès aux services de santé, l'accès effectif aux droits, aux outils biomédicaux de prévention et de réduction des risques (RDR) sexuels (TPE, PrEP, dépistage de routine du VIH, des hépatites virales et des IST) ou liés à l'usage de drogues psycho-actives, et aux services sociaux dont elles ont besoin et auxquels elles ont droit. Il faut lutter contre toutes les formes de discrimination ou de stigmatisation en participant à la mise en œuvre d'une stratégie de prévention inclusive pour infléchir la dynamique de l'épidémie et atteindre les objectifs de la stratégie nationale de santé sexuelle et ceux de l'ONUSIDA à l'horizon 2030.

Une bonne santé « globale », qui implique le retour à une vie professionnelle, sociale, affective de qualité, et l'acquisition de capacités à se projeter dans l'avenir doit rester l'objectif commun de tous les acteurs médico-sociaux ou associatifs.

## Conditions de vie des personnes vivant avec le VIH

Les PVVIH cumulent les difficultés liées à la maladie et celles qui résultent de processus sociaux plus généraux, en termes de revenus, d'accès à l'emploi, de conditions de vie, et pour les étrangers, de droit au séjour, au travail et aux soins. Malgré une amélioration de l'efficacité des traitements qui limite le retentissement de la maladie sur l'état de santé, leur situation sociale ne s'est pas ou peu améliorée.

### *Des populations hétérogènes et cumulant des facteurs de vulnérabilité*

Réalisée en 2011 auprès de 3 022 personnes suivies dans 73 services d'hôpitaux de Métropole ayant une file active de plus de 100 patients, l'enquête ANRS-VESPA 2 apporte des informations généralisables à l'ensemble des PVVIH médicalement suivies et permet une comparaison avec les données de VESPA 1 (2003) [1] [2]. Elle met en exergue une hétérogénéité sociale résultant à la fois



de l'épidémiologie de la maladie au cours du temps (baisse de la part des usagers de drogues, augmentation des immigrés d'Afrique subsaharienne, par exemple) et des traits démographiques et sociaux des populations touchées.

Les *HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes)*: ils représentent 40 % des PVVIH, avec une large diversité sociale et démographique.

Les *immigrés* (personnes nées étrangères à l'étranger et résidant en France): la part des immigrés subsahariens croît au sein de la population des PVVIH, marquée par un déséquilibre femmes/hommes, une immigration récente au moment du diagnostic, un cumul de difficultés sociales en termes d'accès au marché du travail et aux ressources et une concentration pour les deux tiers en Île-de-France. Parmi eux, le délai entre l'arrivée en France et le diagnostic est relativement court (en médiane, 1 an pour les femmes et 2 ans pour les hommes). Ainsi le diagnostic survient-il à un moment de vulnérabilité lié aux difficultés administratives, aux difficultés d'accès au marché du travail, à une activité dans des emplois peu qualifiés quand elle existe et à un faible niveau de ressources. Une proportion élevée des PVVIH de ce groupe rapporte des privations pour des besoins fondamentaux : se nourrir, se loger, se chauffer, etc.

Les *personnes ayant utilisé des drogues par injection* qui ont quasiment disparu des nouveaux cas mais occupent toujours une place significative parmi les personnes en cours de suivi. Cette population a une longue ancienneté de vie avec le VIH (22 ans d'ancienneté du diagnostic) et un âge médian de 49 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes, aucune n'a moins de 30 ans. Ces personnes ont été infectées jeunes, au début de l'épidémie, et n'ont bénéficié des premières trithérapies qu'après une longue période sans traitement. Elles présentent un fort taux de co-infection VHC : 87,2 % des UDI sont co-infectés (contre 6,3 % des HSH et 4,5 % des immigrés d'Afrique subsaharienne) [3]. Leur situation sociale est particulièrement préoccupante : la proportion de personnes en incapacité est très élevée (48,9 % chez les hommes et 58,2 % chez les femmes) et a augmenté depuis 2003. En corollaire, leur taux d'activité professionnelle est particulièrement bas (35,8 % des hommes et 18,2 % des femmes sont actifs, en baisse par rapport à 2003). Avec un revenu médian de 1 000 €/mois, ces personnes sont nombreuses à déclarer des difficultés financières (43,3 % des hommes et 48,7 % des femmes). Plus d'un quart des hommes et 40,3 % des femmes rapportent des privations alimentaires par manque d'argent. Ces indicateurs de conditions de vie se sont détériorés par rapport à 2003. En outre, près de 10 % des femmes et 16,6 % des hommes déclarent ne pas avoir de logement personnel [4]. Il est à noter que, comparées aux autres PVVIH, les PVVIH co-infectées par le VHC, donc essentiellement les usagers de drogues, ont davantage tendance à avoir un niveau scolaire inférieur au baccalauréat, à être sans emploi, à avoir des difficultés financières. Les PVVIH co-infectées ont également plus tendance à avoir eu un épisode dépressif majeur au cours des 12 derniers mois que les autres PVVIH et présentent une moins bonne qualité de vie physique et mentale [5]. Au total, il s'agit d'une population marquée par des conditions de vie très difficiles. Outre l'impact des co-infections par le VIH et par le VHC, elle est en effet marquée par le poids des usages de drogues par voie injectable qui sont eux-mêmes très fortement corrélés avec des vulnérabilités psychologiques et sociales. Le cumul de ces problématiques impose une attention particulière et un accompagnement global et renforcé [6].

## Evolutions médico-socio-économiques

Entre 2003 et 2011, on constate une amélioration de l'état de santé des PVVIH, mais des évolutions socio-économiques assez modestes. L'enquête Mortalité 2010 a montré une baisse marquée de la mortalité par rapport à l'enquête de 2005, en particulier une baisse de la part des causes de décès directement liées au VIH. De même, l'enquête VESPA 2 montre une amélioration de l'état de santé lié au VIH, avec plus de 90 % des personnes suivies sous traitement ARV, une augmentation de celles ayant plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup> et une charge virale < à 50 copies/ml. Les résultats médicaux sont assez similaires chez les personnes suivies, résultant de l'efficacité des traitements et de l'homogénéité de la prise en charge.

En revanche, les évolutions de la situation socio-économique sont modestes entre 2003 et 2011 et elles sont même assez négatives en ce qui concerne les usagers de drogues.

Globalement, le taux d'activité (actifs et chômeurs en recherche d'emploi) augmente, avec une progression de 3 points des personnes en emploi, de 2 points du chômage et une baisse de 2 points de l'invalidité. Si le groupe des HSH séropositifs recouvre tout l'éventail des catégories sociales, dans les autres groupes de personnes atteintes, ouvriers et employés constituent les catégories les plus nombreuses, et sont particulièrement exposés aux conditions de travail difficiles et aux emplois précaires. En termes de conditions de vie appréhendées par des indicateurs classiques de l'INSEE, les difficultés financières tendent à s'accroître entre les deux études avec une augmentation du nombre de personnes déclarant ne pas pouvoir – ou très difficilement – faire face à leurs besoins (de

29 % en 2003 à 32 % en 2011) et une personne sur cinq déclare ne pas pouvoir se nourrir correctement par manque d'argent, taux stable par rapport à 2003, mais beaucoup plus élevé qu'en population générale. Les conditions de logement sont stables et si la proportion de propriétaires de leur logement progresse (de façon inégale selon les groupes), elle reste très inférieure à celle rapportée en population générale (respectivement 32 % et 58 %), témoignant des difficultés persistantes des PVVIH à constituer un patrimoine. Plus de 60 % des enquêtés de 2011 étaient déjà infectés et diagnostiqués en 2003 et la maladie pèse de longue date sur leur vie et leurs projets. En 2003, ces personnes entraient déjà dans la quarantaine et donc pour beaucoup la situation sociale était en partie définie, notamment en termes de vie professionnelle. Ainsi, des tendances évolutives opposées sont à l'œuvre : d'une part une amélioration de la santé et du pronostic qui joue en faveur d'une meilleure insertion, d'autre part une détérioration du contexte social qui est défavorable à celle-ci.

### **Isolement et discriminations**

La vie avec le VIH est souvent une vie isolée, exposant aux discriminations, au secret et à un moins bon état de santé mentale. L'isolement est une dimension majeure du contexte de vie des PVVIH qui vivent beaucoup plus souvent seules, et pour les femmes, notamment les femmes africaines, beaucoup plus souvent seules avec des enfants, que la population générale. Cette situation est la résultante des effets propres de la maladie et de sa perception sociale qui obèrent la vie sexuelle, la construction des couples et le projet parental. C'est aussi un facteur pénalisant en termes de conditions de vie, les personnes en couple ayant en moyenne des ressources plus élevées que les personnes seules.

Dans l'étude Vespa 2, un quart des personnes séropositives déclarent avoir subi des discriminations (4 sur 10 pour les femmes immigrées d'Afrique subsaharienne et les usagères de drogue) [7]. Les niveaux élevés de discriminations rapportées traduisent non seulement la persistance du stigmatisme lié à la séropositivité mais aussi en lien avec la couleur de peau ou les origines, l'orientation sexuelle, la situation socio-économique et le genre, en particulier dans l'espace familial [8]. Dans cette sphère, les femmes, les HSH et les usagers de drogues sont les plus touchés.

La révélation de son statut à son partenaire et à son environnement social reste compliquée aujourd'hui pour les PVVIH. Dans l'enquête Vespa, 2,44 % des participants avaient un faible niveau de révélation de leur séropositivité à leur environnement social. A l'inverse, les personnes ne vivant pas en couple mais déclarant avoir un besoin de soutien psychosocial étaient plus à même d'avoir parlé de leur statut à leur réseau social [9].

La prévalence de la dépression a été estimée à 28 % parmi les PVVIH avec des différences entre les populations clés [10]. Elle était particulièrement élevée parmi les HSH, mais les autres PVVIH présentaient également des niveaux plus élevés de dépression que en population générale. Les épisodes dépressifs étaient corrélés à l'inactivité, au manque de ressources financières, au fait d'avoir révélé sa séropositivité et aux expériences de discrimination. Le risque suicidaire concernait 6,3 % des PVVIH, les HSH et les femmes étant les premiers concernés. Il était d'autant plus fréquent que les personnes avaient été discriminées, étaient sans logement et se sentaient isolées [11].

### **Le fort besoin d'un accompagnement social**

La question de l'accès à l'emploi ou du maintien dans l'emploi, de la disponibilité de ressources pour faire face aux besoins fondamentaux et des effets psychosociaux induits par la maladie (isolement, baisse des revenus, accentuation des problèmes de santé...) appellent dès le début de la prise en charge et au cours du suivi, une évaluation de la situation sociale et une proposition de prise en charge si nécessaire afin d'assurer de conditions de vie décentes et de prévenir les ruptures qui peuvent rapidement conduire à des situations d'exclusion.

Le besoin d'un accompagnement « ponctuel » est particulièrement fort à des moments clés de la maladie (annonce, mise sous traitement, changements cliniques ou thérapeutiques majeurs), mais aussi de la vie personnelle et sociale (rupture, perte d'emploi, événement familial...). L'accompagnement peut devoir mobiliser davantage de professionnels pour des personnes cumulant des facteurs de vulnérabilité. Ceux-ci recouvrent notamment un état de santé dégradé, une marginalité sociale, l'appartenance à une minorité stigmatisée : personnes transgenres, travailleurs du sexe, migrants sans titre de séjour, personnes sortant de prison, mères isolées, ne maîtrisant pas la langue française, sans domicile stable...

Cet accompagnement peut être effectué par les services sociaux hospitaliers, de secteur ou par les associations spécialisées. Pour les usagers de drogues, les CSAPA et les CAARUD sont également une ressource importante permettant un accompagnement global particulièrement nécessaire pour

cette population. Les associations généralistes comme les dispositifs de droit commun peuvent également être mobilisés notamment sur le sujet de l'accès à l'alimentation, les aides financières, l'assistance aux démarches, etc. Les associations doivent renforcer leur rôle d'auto-support pour répondre aux situations d'isolement et ceci en tenant compte de l'hétérogénéité des publics (sexe, âge, origine, familles monoparentales) ; cet isolement et ce besoin d'accompagnement sont appelés à s'accroître avec l'avancée en âge.

## **Parcours de vie : les immigrés d'Afrique subsaharienne face au VIH et à la précarité**

L'enquête ANRS-Parcours, réalisée en 2012-2013 en Ile-de-France auprès d'un échantillon représentatif de 2468 immigrés d'Afrique subsaharienne recrutés dans les services de suivi du VIH, de l'hépatite B chronique ou dans des centres de santé (municipaux, associatifs [12] et PASS [13]), est née de la volonté de comprendre les facteurs qui favorisent les infections, l'accès à la prévention et aux soins et l'efficacité des prises en charge [14]. C'est une enquête biographique visant à restituer l'enchaînement des divers événements de la vie des personnes interrogées.

### **Une installation difficile en France**

Parmi les principaux résultats de l'enquête Parcours, il faut souligner ceux sur l'installation en France. Dans la moitié des cas, il faut 6 à 7 ans pour que les immigrés subsahariens aient une sécurité élémentaire : un titre de séjour d'au moins un an, un logement personnel et un travail.[15]. Ces difficultés d'installation s'expliquent principalement par le contexte socio-économique en France et non du fait des caractéristiques personnelles des immigrés. En particulier, le niveau d'éducation et de qualification et le motif de migration ne protège pas de cette période de précarité. L'enquête révèle aussi l'importance de l'immigration féminine récente et l'évolution de leur profil migratoire qui est passé d'une migration principalement familiale, à une migration pour chercher du travail ou fuir une menace. Ces dernières arrivent souvent seules, sont isolées sur le territoire français et donc particulièrement vulnérables. Ces difficultés sociales qui s'ajoutent aux difficultés rencontrées dans les pays d'origine et au long du parcours migratoire, s'accompagnent souvent d'une souffrance psychique. Les niveaux de symptômes d'anxiété et de dépression observés dans l'enquête Parcours apparaissent très élevés : 31 % des femmes et 20 % des hommes suivis pour une infection par le VIH sont concernés. Ils ne sont pas plus fréquents que parmi les immigrés non infectés par le VIH et semblent principalement déterminés par le fait d'avoir fui son pays en raison de violences, par les conditions sociales difficiles en France et les violences subies.

### **Des infections acquises en France**

L'enquête Parcours a également révélé qu'entre un tiers et la moitié des immigrés subsahariens vivant avec le VIH s'étaient infectés en France et non dans leur pays d'origine [16] [17]. Ces résultats avaient déjà été suggérés par les données virologiques et sont confortées par des études réalisées dans d'autres pays comme la Grande Bretagne. Une analyse approfondie des comportements sexuels, révèle une vulnérabilité sexuelle importante et des comportements sexuels à risque durant les premières années après l'arrivée en France en lien avec des conditions sociales dégradées. Ces prises de risque semblent directement corrélées au risque de s'infecter par le VIH [18]. Ainsi, la précarité sociale et administrative vécue par les immigrés subsahariens en France les expose à des prises de risque sexuel, à une sexualité non choisie (relations sexuelles en échange d'un toit, de nourriture ou d'un logement) et à des violences sexuelles exposant, au delà de l'impact sur la santé mentale et la qualité de vie, au risque d'infection par le VIH. Ces résultats soulignent ainsi l'échec des politiques de prévention et sociales à protéger les migrants les plus fragiles. Il y a donc une urgence sociale et sanitaire à agir pour prévenir ces situations, et cela repose notamment sur l'accès à un logement stable pour tous, y compris les migrants en situation irrégulière, la lutte contre la précarité financière et administrative mais aussi par le développement et le financement de programmes de prévention ciblés et adaptés.

Entre un tiers et la moitié des immigré-es subsahariens vivant avec le VIH ont été infectés en France et non dans leur pays d'origine. Sept ans après leur arrivée en France, la moitié des immigré-es subsahariens n'ont toujours pas les trois éléments d'installation que sont un titre de séjour d'au moins un an, un logement personnel et un travail. Cette longue période de précarité les expose à des risques sanitaires, notamment au VIH et aux hépatites virales.

### **Un accès aux soins conservé**

Le diagnostic de l'infection par le VIH a lieu principalement en France, contredisant ainsi l'idée reçue

d'une migration pour raison de santé. Une fois l'infection par le VIH diagnostiquée, l'entrée en soins a lieu rapidement l'année du diagnostic et les ruptures de suivi sont rares. Le diagnostic de l'infection par le VIH a un impact important sur la qualité de vie mais qui a tendance à s'amoinrir depuis 2004 dans un contexte de normalisation de la pathologie, sans avoir, par contre, d'impact significatif sur l'activité professionnelle et les relations conjugales, là où la migration a, elle, un impact bien plus important sur ces deux dimensions [19]. L'accès à une carte de séjour temporaire est facilité par le diagnostic de l'infection par le VIH et se fait notamment par le biais du titre de séjour pour raisons de santé. En revanche, le fait d'avoir obtenu ce titre de séjour pour raisons de santé constitue secondairement un obstacle à l'accès à une carte de résident ou à la nationalité française, enfermant ainsi les immigrés subsahariens vivant avec le VIH dans un droit au séjour fragile.

Dans une autre étude réalisée à partir des données de la cohorte FHDH, en comparaison avec les HSH VVIH, les personnes migrantes VVIH avaient moins de chance d'avoir une restauration de leurs CD4 et les hommes hétérosexuels avaient plus de risque de ne pas être contrôlés sur le plan virologique et d'avoir une dégradation de leur état de santé [20].

## Accès aux soins et couverture maladie

Le système de protection sociale de la France garantit dans la plus grande majorité des cas une prise en charge médicale pour les personnes, françaises ou étrangères, résidant sur son sol. Cependant, pour les populations démunies, l'obstacle financier reste un frein pour l'accès aux soins : restes à charge, franchises, dépassement d'honoraires, dysfonctionnement des systèmes de dispense d'avance des frais, prestations non couvertes, etc. Le système d'assurance maladie de base apparaît insuffisant pour garantir une prise en charge et une assurance complémentaire santé s'avère indispensable, même pour les personnes en ALD. L'aide d'un intervenant social est nécessaire pour faire face aux délais d'instruction des demandes de couvertures santé et de régularisation qui s'allongent du fait des contrôles destinés à lutter contre la fraude et aux difficultés d'utilisation d'un système complexe.

Le tableau 1 « accès aux droits » illustre la complexité d'un système à deux étages (part obligatoire / part complémentaire). Pour les ressortissants étrangers, le statut administratif vient interférer avec la nature de la couverture (Assurance maladie vs Aide Médicale d'Etat) et rend le système difficile à comprendre et générateur d'exclusion par ignorance, dissuasion ou renoncement.

### Réforme de l'Assurance maladie (PUMa)

La loi de réforme de l'Assurance maladie dite Protection Universelle Maladie (PUMa), adoptée le 21 décembre 2015 et entrée en application le 1er janvier 2016 vise à simplifier les règles d'éligibilité à l'Assurance maladie. Elle assure en théorie à toute personne résidant en France de manière stable et régulière, un droit à la prise en charge de ses frais de santé à titre personnel et de manière continue tout au long de la vie. Cette loi simplifie en effet la vie d'un grand nombre d'assurés en limitant les formalités administratives et en assurant la continuité des droits y compris lors des changements de situation professionnelle ou familiale. Il n'existe donc plus d'ayants droits et les personnes inactives et isolées peuvent maintenant bénéficier de plein droit de l'Assurance maladie. Par ailleurs, elle garantit davantage d'autonomie et de confidentialité à tous les assurés, supprimant la notion d'ayant droit majeur : toute personne majeure sans activité professionnelle, résidant en France de manière stable et régulière a dorénavant accès à l'Assurance maladie à titre personnel. Seuls les mineurs continuent d'avoir le statut d'ayants droit. Mais dès l'âge de 12 ans, les représentants légaux peuvent demander une carte vitale à leur nom et à partir de 16 ans chaque bénéficiaire reçoit une carte vitale à son nom.

La Couverture Maladie Universelle (CMU) dite « de base » disparaît avec cette réforme en étant intégrée au sein de l'Assurance maladie. L'Aide Médicale d'Etat (AME), pour les étrangers en situation irrégulière et démunis de ressources, la CMU complémentaire (CMU-C) et l'Aide à la complémentaire santé (ACS), sont quant à elles maintenues sans être modifiées par la réforme. (Cf. Tableau 1)

Bien qu'en théorie le système de protection sociale français garantisse dans la majorité des cas une prise en charge de la santé pour les personnes françaises ou étrangères résidant régulièrement sur son sol, la complexité du système d'assurance maladie conduit cependant à multiplier les obstacles à l'accès à la santé et au renouvellement de l'Assurance maladie des ressortissants étrangers pourtant en séjour régulier en France. Les contrôles à l'ouverture et au renouvellement des droits se font de plus en plus exigeants notamment du fait de la durée des droits ouverts a priori et au long cours. En ce qui concerne les assurés étrangers, les droits sont ouverts sans limitation de durée a priori, indépendamment de la durée de leur titre de séjour. Les droits ne peuvent être fermés qu'après les 12 mois suivants la fin de validité du titre de séjour [21]. Des contrôles exacerbés portent désormais sur la résidence stable (de plus de trois mois [22]) et la régularité du séjour. La condition de régularité du

séjour est considérée comme remplie par les titulaires d'un des titres de séjour listés par l'arrêté interministériel (Intérieur et Affaires sociales et santé) du 10 mai 2017 [23]. Alors que la réforme dite PUMa devait s'opérer à « droit constant », force est de constater que la définition de la régularité du séjour est désormais plus restrictive qu'auparavant. Cette liste limitative ne prend pas en compte explicitement tous les titres et documents remis par les autorités, tel que les visas d'installation autres que les visas long séjour valant titre de séjour, les autres pièces que l'attestation de demande d'asile pour les demandeurs d'asile. En revanche, cette liste comprend toutes les autorisations provisoires de séjour, avec ou sans droit au travail, et prévoit que, à défaut d'avoir un des titres, soit admis, « *tout document nominatif, en cours de validité, délivré par la préfecture du lieu de résidence de la personne permettant d'attester que la personne est enregistrée dans l'application de gestion des dossiers de ressortissants étrangers en France.* ».

Par ailleurs, pour les personnes en situation de précarité sociale, à la barrière financière s'ajoute les barrières numérique, linguistique et administrative, mises en exergue dans de récentes études et enquêtes selon lesquelles les populations précaires sont de loin les moins efficacement accompagnées dans leur accès aux droits, notamment à la couverture maladie [24] [25]. La difficulté d'accéder aux informations sans avoir un accès internet ou en ayant des difficultés en français, l'accès difficile à un travailleur social, sont autant de freins à l'accès aux soins. Cependant, les contacts avec le système de santé et les associations d'aide aux PVVIH facilitent souvent l'accès à cet accompagnement social et à l'ouverture des droits. Dans l'enquête ANRS-Parcours réalisée en 2012 auprès des migrants originaires d'Afrique subsaharienne, l'accès à une 1<sup>ère</sup> couverture maladie était rapide dès la 1<sup>ère</sup> année après l'arrivée en France et favorisé par le contact avec le système de santé (grossesse, hospitalisation, diagnostic du VIH ou de l'hépatite B) [26]. Il était par contre plus difficile pendant les années sans titre de séjour ou sans ressources, soulignant la fragilité des usagers durant ces années difficiles. Cette analyse montrait, enfin, un accès facilité à une couverture maladie dans les années 2000 suggérant un effet positif de la réforme CMU et de la mise en place de l'AME sur l'accès aux soins. Parmi les PVVIH d'origine d'Afrique subsaharienne suivies en Ile-de-France, 22 % déclaraient être couvertes par la CMU et 7 % par l'AME, soulignant ainsi la place de ces dispositifs dans l'accès aux soins des immigrés vivant avec le VIH. Par ailleurs, parmi ceux couverts par l'Assurance maladie, bien que 97 % des participants bénéficiaient d'une prise en charge à 100 % dans le cadre d'une Affection Longue Durée (ALD), seuls 62 % disposaient d'une couverture maladie complémentaire, laissant craindre des renoncements pour les soins non couverts par l'ALD.



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)

**Tableau 1 : Types de couvertures maladies bases et complémentaires accessibles<sup>1</sup>**

Situation	Couverture de base	Couverture complémentaire	Spécificités pour les étrangers
Personne majeure (ou dès 16 ans à sa demande) qui travaille ou réside en France de manière stable (c'est-à-dire de manière ininterrompue depuis plus de 3 mois <sup>2</sup> ) et régulière	Ouverture de droit à l'Assurance maladie (aussi appelée protection universelle maladie (PUMA))	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée (ACS) si ressources mensuelles > 727 € et < 981 € ou gratuite (CMU-C) si ressources < 727 € en métropole ou < 809 € dans les DOM (hors Mayotte)	Obligation d'un titre de séjour en cours de validité <b>pour les ressortissants hors EEE / Suisse</b> : carte de séjour pluriannuelle ou temporaire, carte de résident ou certificat de résidence, visa long séjour, attestation de demande d'asile...  Obligation de justifier de ressources suffisantes et d'une assurance maladie pour les <b>ressortissants EEE/Suisse</b>
Mineur rattaché comme ayant droit d'un assuré	Même couverture que l'assuré	Même couverture que l'assuré	Même couverture que l'assuré
Étrangers de passage en France (visas touristiques)	Pas de couverture, sauf l'assurance privée vendue avec le visa qui ne couvre que les urgences et n'est pas toujours fonctionnelle		
Étrangers en séjour irrégulier (dont ressortissants communautaires inactifs)	Aide Médicale État si ressource < 727 € en métropole ou < 809 € dans les DOM (hors Mayotte)	L'AME est attribuée sans conditions aux enfants mineurs dont les parents sont en situation irrégulière, même lorsque ces derniers n'en bénéficient pas encore ou dépassent le plafond de ressources pour en bénéficier.	Ancienneté de présence en France > 3 mois Le bénéficiaire n'a pas la qualité d'assuré social, pas de Carte vitale L'AME donne droit à une couverture base + complémentaire avec des exceptions : pas de prise en charge de prothèse dentaire ni lunettes, ni accès aux établissements médicosociaux. Pas d'accès à la procréation médicale assistée, aux cures thermales, pas de remboursement de certains médicaments jugés non essentiels
	Pas de couverture si ressources > 727 € en métropole ou > 809 € dans les DOM (hors Mayotte)		
	Droit à une domiciliation même pour les étrangers en séjour irrégulier en mairie (Centre Communal d'Action Sociale ; CCAS), bien que difficile en dépit de leur obligation, ou auprès d'une association agréée		

<sup>1</sup> Montants mensuels, arrondis à l'euro près, pour une personne seule au 1<sup>er</sup> avril 2017

<sup>2</sup> Il existe des exceptions. Les personnes dans l'une des situations suivantes n'ont pas à justifier d'une résidence stable depuis plus de 3 mois en France :

- inscrites dans un établissement d'enseignement ou stagiaire en France dans le cadre d'accords de coopération culturelle, technique et scientifique ;
- bénéficiant de l'une des prestations suivantes : prestations familiales, prestations d'aide sociale (revenu de solidarité active, etc.), allocation de logement ou aide personnalisée au logement (APL), allocations aux personnes âgées (allocation de solidarité aux personnes âgées, etc.) ;
- reconnues réfugiées ou bénéficiaires de la protection subsidiaire, ou demandeuses d'asile ;
- volontaires internationaux à l'étranger de retour en France ;
- rejoignant au titre du regroupement familial son conjoint ou partenaire PACS, assuré social



## Aide Médicale d'Etat

Le bénéfice de l'Assurance maladie est réservé aux personnes de nationalité française et aux étrangers-ères en situation régulière résidentes sur le territoire français. La liste des titres de séjour donnant accès à l'Assurance maladie a été revue à cette occasion dans un arrêté du 11 mai 2017 [27]. Pourtant, pour donner toutes les chances aux personnes séronégatives de le rester en ayant accès à des dispositifs de prévention et de dépistage et aux personnes vivant avec le VIH et/ou une hépatite de se soigner, il est indispensable que les personnes aient accès à une couverture maladie complète indépendamment de leur nationalité ou de leur statut administratif.

Les personnes étrangères en situation irrégulière qui résident en France de manière stable, depuis plus de trois mois et dont les ressources sont inférieures à un certain plafond (727 € par mois et par personne en avril 2017) ont accès à un système d'exception pour leur couverture maladie : l'Aide Médicale d'État (AME) [28]. Les personnes disposant de ressources au-dessus du plafond sont exclues de tout dispositif de protection maladie.

L'AME permet la prise en charge à 100 % des frais de santé en ville et à l'hôpital au tarif de la sécurité sociale. Cependant, ce dispositif est moins protecteur que celui que de la CMU-complémentaire, accessible aux Français et aux étrangers en situation régulière, qui permet, par exemple, une prise en charge effective des prothèses dentaires et des lunettes [29]. Ils sont par ailleurs encore plus fréquemment victimes de refus de soins que les personnes ayant la CMU-complémentaire, en lien notamment avec l'absence de carte vitale [30][31].

Les dépenses liées à l'AME sont en adéquation avec la population bénéficiaire. Son budget en 2016 représentait moins de 0,5 % des dépenses de l'Assurance maladie. Une étude des données fournies par la CPAM de Paris en 2014 a montré qu'à l'hôpital, les dépenses se concentrent sur le traitement de la tuberculose, les maladies liées au VIH et aux accouchements par césarienne, autant de soins dont la nécessité n'est pas contestable [32].

L'AME permet l'accès à des dispositifs de prévention et l'accès aux soins sans attendre la dégradation de l'état de santé ou la transmission d'une éventuelle maladie infectieuse. En évitant des retards aux soins, l'AME va dans le sens de la santé publique et génère des économies. Que ce soit en termes de finances publiques, de santé individuelle ou de santé publique, la prise en charge des frais de santé des personnes étrangères en situation irrégulière et démunies de ressources doit être garantie, comme le recommandent, notamment, le Conseil national des politiques de lutte contre la pauvreté et l'exclusion sociale et le Défenseur des droits [33].

L'Aide Médicale d'État doit être fusionnée au sein de l'Assurance maladie, via la suppression de la condition de régularité de séjour. Un accès à une couverture maladie pour les personnes en situation irrégulière au-dessus du plafond de ressources doit être mis en place et le seuil de ressources de la CMU-C, de l'AME et de l'ACS devrait être relevé à hauteur du SMIC.

## Accès à la couverture complémentaire

Bien qu'il y ait eu des avancées en matière de couverture complémentaire, avec la loi de sécurisation de l'emploi 2013, l'accès à la couverture complémentaire est encore difficile pour certains publics, les personnes sans emploi, les retraités, les étudiants, les fonctionnaires, les personnes employées par des particuliers sont exclus de ce dispositif.

Si L'accord national interprofessionnel (ANI) du 11 janvier 2013 a instauré une complémentaire santé obligatoire pour les salariés du privé depuis le 01/01/2016, cette réforme n'est pas imposée aux chômeurs de plus de 12 mois, aux retraités, aux étudiants et aux personnes employées par des particuliers. Elle a même contribué à restreindre l'offre de complémentaire santé pour les personnes éloignées d'une activité professionnelle. Pourtant ce sont souvent les personnes les plus fragiles, celles qui renoncent le plus facilement aux soins, car le reste à charge peut être important notamment quand il s'agit de soins dentaires ou de frais optiques. Ce reste à charge n'est pas la seule cause de renoncement des soins. L'observatoire des non-recours aux droits et aux services (Odenore) a également mis en évidence que la méconnaissance des circuits administratifs et médicaux est aussi un frein.

Selon l'étude publiée par la DREES (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), « en 2010, le niveau de vie annuel médian des personnes handicapées âgées de 15 à 64 ans s'élève à 18 500 €, soit 2 000 € de moins que celui des personnes sans handicap. » Pourtant, malgré les revalorisations successives des plafonds de la CMU-C et de la diminution du taux d'effort dans le cadre de l'ACS, par la sélection de contrats complémentaires santé d'un même niveau de couverture minimum (panier de soins), les bénéficiaires de l'allocation adulte handicapé (AAH) avec la majoration pour la vie autonome ou le complément de ressources peuvent prétendre au mieux à

l'ACS.

En conséquence, l'information sur les dispositifs demande à être davantage relayée et expliquée par les professionnels (travailleurs sociaux ou agents CPAM). L'accueil à la CPAM doit être immédiat pour les personnes précaires et non plus seulement sur RDV. L'accompagnement administratif doit être inclus dans les activités des CPAM. L'accompagnement dans la constitution des demandes exige un niveau de connaissance et de maîtrise des dispositifs souvent inaccessible aux demandeurs précaires, isolés, ou non francophones auquel la mise en place de plateformes numériques ou de numéro vert ne peuvent en aucun cas répondre de manière idoine. Si aujourd'hui la défense de l'AME s'impose du point de vue de l'universalité du droit à la santé alors qu'elle est menacée de suppression par certaines franges de l'échiquier politique, elle reste un régime d'exception (un simple document sans Carte Vitale), transitoire (renouvelable chaque année) et qui expose à des refus de soins.

L'AME pourrait de manière efficace être intégrée au régime général de l'Assurance maladie, facilitant ainsi sa gestion et l'accès aux soins de ces bénéficiaires.

### **Prise en charge à 100 % (ALD) et protocole de soins**

L'infection par le VIH figure dans la liste des 30 affections de longue durée (ALD n°7 : « Déficit immunitaire primitif, infection par le VIH ») ouvrant droit à une prise en charge à 100 % sur la base du tarif sécurité sociale dès le diagnostic de l'infection posé. La demande ALD 7 doit être faite dès le début du suivi, en accord avec la personne concernée. C'est au médecin traitant, déclaré par le patient à sa caisse d'assurance maladie, d'en faire la demande. Ce dernier établit un protocole de soins, rédigé en accord avec la PVVIH qui doit être secondairement validé par le Médecin Conseil de l'Assurance Maladie. La prise en charge à 100 % est alors active pour plusieurs années. Dans le contexte particulier de l'urgence ou en l'absence de médecin traitant, un praticien hospitalier ou un autre médecin peuvent en faire la demande dans le cadre de la procédure dérogatoire. La prise en charge à 100 % n'est alors valable que pour 6 mois, renouvelable en cas de besoin. Dans ce cas, la personne dispose de 6 mois pour faire renouveler le protocole de soins par son médecin traitant afin que la prise en charge soit prolongée.

Pour les PVVIH étrangères relevant de l'AME, la demande d'ouverture de l'ALD peut être anticipée dès que les démarches de régularisation et d'accès à l'Assurance maladie sont en cours.

Les actes et prestations non listés dans le guide HAS mais nécessaires à la situation particulière du patient doivent être rajoutés sur le protocole de soins. S'ils sont validés par le médecin-conseil, ils pourront également être pris en charge à 100 %. En cas d'affections multiples et complexes, la rédaction du protocole de soins doit être la plus complète possible afin d'en permettre la validation par le médecin-conseil. Si la personne a plusieurs pathologies, elle peut bénéficier de plusieurs prises en charge au titre de plusieurs ALD (ex : VIH, diabète et cirrhose) en faisant établir un seul protocole de soins pour l'ensemble des pathologies ou plusieurs protocoles.

Dans le protocole doivent figurer, outre le diagnostic, tous les recours aux soins (médecins spécialistes, ou généralistes, professionnels paramédicaux...), les éléments du suivi (bilans biologiques, hospitalisations, etc.), et les traitements nécessaires envisagés. La prise en charge à 100 % concerne uniquement les soins et traitements liés à l'ALD. Les soins et traitements liés à d'autres maladies sont remboursés dans les conditions habituelles et nécessitent la souscription d'une assurance complémentaire (mis à part pour les bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-C) et de l'Aide Médicale d'Etat (AME))

Le protocole de soins a une durée limitée indiquée sur le formulaire. Il est donc soumis à renouvellement auprès du Médecin-Conseil par le médecin traitant, en concertation avec le patient et avec les autres médecins spécialistes intervenant dans le suivi. Un décret du 3 avril 2017 a modifié les durées d'exonération de la participation des assurés relevant d'une ALD. Ce décret prolonge la durée d'exonération du ticket modérateur des PVVIH en ALD n°7, qui passe de cinq ans à dix ans pour les adultes et de deux ans à trois ans après la naissance pour le nouveau-né de mère vivant avec le VIH [34].

Fin 2015, 112 970 personnes bénéficiaient d'une prise en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD 7, la majorité d'entre eux (54 %) en bénéficiant depuis plus de 10 ans [35].

**Plusieurs guides pour la rédaction de la demande d'ALD 7 sont disponibles :**

- guide médecin (HAS) : « Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), liste des actes et prestations ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) ;
- documents de l'Assurance-maladie ([www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)) ;
- guide patient (TRT-5) : [www.trt-5.org/spip.php?article86](http://www.trt-5.org/spip.php?article86)

La prise en charge pour ALD est mentionnée sur l'attestation Vitale et intégrée à la Carte vitale. Cette information ne peut pas être exigée par une assurance, une banque ou un employeur. Il est donc possible d'obtenir auprès de la Caisse primaire d'assurance-maladie (CPAM) ou du site [ameli.fr](http://ameli.fr) une attestation ne mentionnant pas la prise en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD.

## Restes à charge

Selon l'INSEE, la sécurité sociale prend en charge 76,8 % des dépenses de soins [36]. Même prises en charge au titre de l'ALD, les PVVIH doivent assumer au minimum 500 € annuels de dépenses au titre des restes à charge, n'incluant pas la dépense d'une assurance complémentaire santé, pour financer leurs soins. En effet, restent à leur charge les déremboursements de certains médicaments, les dépassements d'honoraires et les actes non-inscrits à la nomenclature de l'Assurance maladie (par exemple, certains actes de kinésithérapie), ainsi que différents forfaits et franchises dont le cumul des plafonds peut atteindre 200 € par an : le forfait hospitalier (18 € par jour), le forfait de 1 € par consultation et le forfait de 18 € sur les actes hospitaliers lourds (sauf soins en rapport avec ALD). Les franchises médicales sont applicables aux personnes en ALD (0,50 € par boîte de médicament, le forfait de 1 € par consultation médicale, ainsi que par examen de radiologie ou par bilan d'analyses de biologie médicale), à l'exception des mineurs, des femmes enceintes à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse, des bénéficiaires de la CMU-C, de l'ACS ou de l'AME. Pour les assurés en ALD bénéficiant de l'avance des frais, le recouvrement des franchises peut s'opérer en une fois mais en couvrant une période de 5 ans, sur l'ensemble des prestations servies par la CPAM [37]. Une telle somme prélevée en une fois augmente l'insécurité économique dans une population dont le niveau de vie est déjà plus bas que celui de la population générale.

Devant ces constats, l'Assurance maladie devrait supprimer les franchises et forfaits pour les bénéficiaires d'aides sociales d'un montant inférieur au SMIC, pour ne pas aggraver leur précarité.

## Fonds pour les Soins Urgents et Vitaux

Créé en 2003 concomitamment à l'instauration d'un délai de résidence de 3 mois pour accéder à l'AME, le Fonds pour les Soins Urgents et Vitaux (FSUV) a pour objet le financement des soins dits « urgents et vitaux » dans le cadre de l'obligation des établissements de santé de délivrer des soins aux personnes démunies et dépourvues de couverture maladie. Il vise à compenser partiellement l'exclusion des étrangers nouvellement arrivés en France du dispositif de l'AME. Il ne s'agit pas d'un dispositif de prise en charge individuelle des frais de santé mais d'un mécanisme de financement ponctuel des frais engagés par l'hôpital pour des personnes sans droits ouverts. Ainsi, les soins urgents, dont l'absence de prise en charge mettrait en jeu le pronostic vital ou pourrait conduire à une altération grave et durable de l'état de santé de la personne ou de l'enfant à naître, dispensés par les établissements de santé publics ou privés, peuvent être pris en charge ponctuellement par l'État sous forme d'une dotation forfaitaire spécifique gérée par la CNAMTS [38].

Seuls sont pris en charge, les soins urgents dont l'absence entraînerait une atteinte du pronostic vital ou une altération de l'état de santé grave et durable pour la personne ou l'enfant à naître. Les maladies infectieuses transmissibles telles que le VIH et la tuberculose relèvent systématiquement des soins urgents quand elles ne peuvent pas être prises en charge avec une couverture maladie [39]. Le médecin appelé à prendre en charge le patient établit un certificat non descriptif soulignant le caractère urgent et vital des soins et consigne dans le dossier médical les motifs justifiant le caractère urgent des soins dispensés. Ce dossier devra être présenté, sur demande, au médecin du contrôle médical de la caisse du lieu d'implantation de l'établissement.

La prise en charge des soins urgents, au titre du FSUV, concerne les étrangers en situation irrégulière, ne bénéficiant pas de l'AME. Il s'agit donc de ceux qui résident sur le territoire depuis moins de 3 mois, ou qui résident en France depuis plus de 3 mois mais ne remplissent pas les conditions pour bénéficier de l'AME. Peuvent également en bénéficier les ressortissants communautaires inactifs se trouvant en situation irrégulière et n'ayant contracté aucune assurance privée. Sont exclus du dispositif les enfants mineurs (qui relèvent de l'AME sans condition) et les étrangers en simple séjour en France, titulaires d'un visa touristique.

Pour l'ensemble des dossiers éligibles au dispositif des soins urgents, les établissements de santé doivent [40] :

- rechercher systématiquement l'existence d'une couverture maladie (notamment vérifier si la personne ne relève pas d'une convention internationale ou de l'AME) ;
- vérifier les critères de durée et d'irrégularité de résidence sur le territoire ;
- présenter une demande d'AME à la CPAM : l'instruction de cette demande permet un contrôle approfondi du dossier du patient, avant sa facturation au titre des soins urgents, si la demande d'AME est rejetée ;
- conserver dans le dossier toute pièce justificative de la situation du patient et de l'urgence des soins.

Les prestations délivrées dans le cadre de cette procédure sont facturées à la CPAM du lieu d'implantation des établissements, qui assure la gestion du dispositif pour le compte de l'État.

Les dispositions légales, réglementaires ainsi que les instructions doivent être respectées, notamment le fait que le VIH relève automatiquement du fonds pour les soins urgents et vitaux quand il ne peut pas être pris en charge par une couverture maladie.

### **Les permanences d'accès aux soins de santé**

Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) constituent un dispositif opérationnel créé par la loi du 29 juillet 1998 [41] dont l'objectif est de permettre l'accès aux soins ambulatoires de toute personne démunie au sein de l'ensemble des services et prestations de l'hôpital et de favoriser la continuité des soins dans les services de droit commun à la sortie de l'hôpital, en facilitant en particulier l'ouverture des droits à la couverture maladie.

Près de 20 ans après leur création, elles sont au nombre de 430 environ sur le territoire, contre 500 initialement prévues [42]. Mal connues des patients comme des professionnels médicaux, car rendues peu visibles auprès des structures locales du champ de la santé et de la précarité, leur fonctionnement et leur rôle restent très hétérogènes en France. Selon une récente étude de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) [43], seules un quart des PASS satisfont aux critères d'exigence fixés (à savoir disposer d'un mi-temps de travailleur social, au moins 10 % de temps médical dédié, accès aux consultations de médecine générale et à des médicaments sans frais, recours à l'interprétariat, signalétique au sein de l'établissement, protocoles entre les services de l'établissement, etc.).

Les équipes de terrain de Médecins du Monde font le constat d'une mise en place des PASS inégalement effective selon les régions et les villes, avec pour certaines des dysfonctionnements plus ou moins importants et persistants. Un manque de personnel médical dédié à la PASS est observé. L'absence de consultation de médecine générale est régulièrement signalée comme un frein à une prise en charge coordonnée; de plus l'absence quasi-générale de PASS dentaires, psychiatriques et pédiatriques reste une véritable carence. Les procédures sont parfois complexes pour accéder à la pharmacie de l'hôpital, ce qui amène certains patients à en sortir avec une ordonnance mais sans délivrance du traitement [44].

Du point de vue financier, leur budget, défini dans les lois de financement de la Sécurité sociale, est souvent insuffisant et intégré dans celui des établissements de santé, rendant le fonctionnement et l'efficacité du dispositif dépendant de la volonté politique de la direction de l'hôpital. À ce titre, *«il n'est pas rare que les PASS subissent de fortes pressions de leur administration pour sélectionner les patients»* [45].

### **Les PASS, un dispositif à promouvoir et à harmoniser**

Face à ces constats, il paraît primordial de poursuivre et de consolider l'ouverture des PASS en France, notamment dans les villes où les indicateurs de précarité sont élevés et de prévoir le déploiement plus important de PASS mobiles, dispositif opérant et de proximité pour repérer et aller au-devant des individus les plus éloignés des structures de soins. Ce dispositif doit également proposer un accueil et des soins inconditionnels, pour toute personne démunie financièrement, possédant une couverture médicale incomplète ou sans droits ouverts, aussi longtemps que nécessaire selon la situation médicale ; l'approche doit y être pluridisciplinaire, incluant le recours à des interprètes professionnels pour les personnes non francophones et l'accompagnement dans les démarches nécessaires à la reconnaissance des droits. Les décisions d'hospitalisation, de choix de stratégies diagnostiques et thérapeutiques doivent se fonder sur des critères médicaux et non socio-administratifs ou économiques. Les soins délivrés doivent être gratuits aux points d'accès (c'est-à-dire



sans facturation à l'utilisateur), avec ou sans ouverture de droits effective au jour des soins. Le dépistage du VIH doit être proposé systématiquement à tout nouveau consultant et être intégré dans un bilan de santé global dans une démarche de médecine préventive pour laquelle des moyens supplémentaires pérennes doivent être mis à disposition de toutes les PASS sans avoir à recourir localement à des recherches de fonds ponctuelles.

Un bilan de santé comprenant une sérologie VIH systématique n'est proposé que dans un nombre limité de PASS. Au regard des enjeux du dépistage et des risques de contamination des populations étrangères, en particulier dans les premières années de leur installation, les propositions de dépistage doivent être favorisées dans le droit commun par la mise en place d'un bilan de santé global librement consenti, intégralement pris en charge, accessible rapidement après l'arrivée en France indépendamment de la régularité du séjour et hors de toute procédure de médecine de contrôle (voir Personnes étrangères).

## Emploi, Ressources, prestations sociales

### *Situation d'emploi des PVVIH*

Les progrès thérapeutiques ont permis, depuis une quinzaine d'années, à un nombre croissant de PVVIH de poursuivre durablement ou de reprendre une activité professionnelle. Selon les résultats de l'enquête VESPA 2, en 2011, 61 % des PVVIH en âge de travailler étaient en emploi contre 72 % en population générale, ces chiffres étant globalement stables depuis 2003 [46]. Il a été observé par contre une légère progression du chômage chez les PVVIH qui est passé de 13 % à 16 % de 2003 à 2011, sans que cette progression soit observée en population générale [47]. Ainsi, l'infection par le VIH demeure un facteur de fragilisation des parcours professionnels et de paupérisation, y compris pour des personnes initialement bien insérées dans l'emploi dans un contexte de dégradation du marché du travail. L'épidémie touche de façon disproportionnée des populations socialement désavantagées sur le marché du travail et pour lesquelles la maladie opère comme un amplificateur des difficultés sociales et économiques initiales. Les disparités se sont fortement creusées parmi les PVVIH, au détriment des catégories les plus vulnérables (21 % de chômage parmi les femmes, 27 % parmi les PVVIH originaires d'Afrique subsaharienne, 23 % chez les PVVIH âgés de 25 à 39 ans et 32 % chez les personnes seules avec enfant notamment). Ce sur-risque de chômage est également plus marqué parmi les PVVIH diagnostiqués plus récemment. Ces résultats sont d'autant plus problématiques que la même étude a montré que le chômage était un facteur de risque d'échec virologique pour les PVVIH sous traitement, tout comme l'étaient d'autres déterminants sociaux : un niveau d'éducation bas, la précarité financière, les discriminations vécues et la pauvreté du réseau social [48].

En 2011, un quart des PVVIH dépendait d'un minima social pour vivre (35 % chez les femmes).

La proportion de personnes bénéficiant de l'AAH a légèrement baissé entre 2003 et 2011, passant de 20 % à 17,5 %, pendant que celle des allocataires du RSA augmentait de 4,5 % à 6,5 %. Il est devenu plus difficile pour de nombreuses PVVIH d'être éligibles à l'AAH, notamment avec l'entrée en vigueur en 2011 de la condition de « restriction substantielle et durable pour l'accès à l'emploi », requise pour les personnes ayant un taux d'incapacité compris entre 50 % et 80 %. Cette condition écarte un nombre croissant d'entre elles, et les contraint à demander le RSA, dont le montant est inférieur d'environ 40 % (sans enfant, 536,78 € mensuels, et avec un enfant, 805,17 €). Parmi les personnes usagères de drogues (par le passé ou actuellement) et vivant avec le VIH, la proportion de personnes en AAH est par contre élevée (48,9 % chez les hommes et 58,2 % chez les femmes) et a augmenté depuis 2003. Les vulnérabilités psychosociales et les divers autres troubles fréquemment associés dans cette population entraînent un cumul de facteurs d'incapacité qui réunis restreignent de fait les possibilités de retour ou d'accès à l'emploi.

Le VIH touche de façon disproportionnée des populations socialement désavantagées sur le marché du travail et amplifie leurs difficultés sociales et économiques. Les catégories les plus vulnérables ont un sur-risque de chômage (femmes, PVVIH originaires d'Afrique subsaharienne et personnes seules avec enfant) et plus d'un quart des PVVIH dépendent d'un minima social pour vivre (35 % chez les femmes).

### *Dispositifs de maintien ou de retour à l'emploi*

La dégradation temporaire ou durable de l'état de santé, qu'elle soit à l'origine de la découverte de l'infection ou qu'elle intervienne après des années de prise en charge au long cours, peut conduire à des ruptures professionnelles, rendre difficile la reprise d'emploi et nécessiter une adaptation de l'activité. Les troubles invalidants qui peuvent survenir au cours de l'infection à VIH et de son

traitements peuvent être constitutifs d'un handicap au sens de la loi du 11 février 2005 et justifient pleinement de mobiliser les différents dispositifs existant en faveur du maintien ou du retour dans l'emploi des personnes en situation de handicap. Une meilleure prise en compte des caractéristiques et des besoins des personnes atteintes d'une maladie chronique, telle que l'infection par le VIH, est souhaitable pour anticiper la survenue de difficultés professionnelles et améliorer l'information et l'orientation des patients face à des dispositifs sociaux complexes. En 2017, ces dispositifs demeurent mal connus des PVVIH et trop peu mis en œuvre. Il est souvent difficile de faire reconnaître les effets invalidants du VIH dans des cadres avant tout conçus pour la prise en charge de formes plus traditionnelles de handicap et auprès d'instances peu sensibilisées. Un guide a été développé à cette fin par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) en partenariat avec les professionnels et les associations [49].

La crainte de la stigmatisation reste un obstacle. Bien que le recours aux différents dispositifs d'accompagnement au retour à l'emploi n'implique pas de révéler la nature de la pathologie, sauf au médecin du travail, de très nombreuses PVVIH demeurent réticentes à faire valoir auprès de leur employeur ou des acteurs du service public de l'emploi, des droits en lien avec une pathologie au long cours par crainte de conséquences négatives.

### **La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé**

La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) est une décision administrative qui accorde aux personnes en situation de handicap une qualité leur permettant de bénéficier d'aides spécifiques pour l'accès au travail. Elle est accordée à « toute personne dont les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont réduites par suite de l'altération d'une ou plusieurs fonctions, physique, sensorielle, mentale ou psychique. » (Article L.5213-1 du Code du travail). La RQTH peut permettre de prendre en compte les difficultés des PVVIH à accéder et à se maintenir dans l'emploi et de bénéficier d'aides spécifiques [50]. La procédure de demande de RQTH est simple et elle est le plus souvent délivrée. Elle est accordée pour une durée d'un à cinq ans et doit être renouvelée. La RQTH doit être demandée auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), en déposant un dossier (formulaire Cerfa n°15692\*01 et certificat médical Cerfa n°15695\*01), de façon à faire reconnaître officiellement par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) son aptitude au travail, suivant ses capacités liées au handicap. Cette reconnaissance peut s'accompagner d'une orientation vers un établissement ou service d'aide par le travail (ESAT), vers le marché du travail ou vers un centre de rééducation professionnelle (CRP). Être reconnu travailleur handicapé permet de bénéficier du soutien du réseau de placement spécialisé Cap emploi ou des Services d'Aide au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés (SAMETH), un accès à la fonction publique par concours, aménagé ou non, ou par recrutement contractuel spécifique ainsi que les aides de l'Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées (AGEFIPH) ou du fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP). La RQTH donne également une priorité d'accès à diverses mesures d'aides à l'emploi et à la formation, ainsi qu'à des aménagements des dispositifs existants (contrat d'apprentissage, contrat unique d'insertion, etc.) et à la reconversion professionnelle. Elle donne droit également au doublement de la durée de préavis de licenciement, à des aménagements d'horaires, d'adaptation du poste de travail et des droits à une retraite anticipée, etc.

Aujourd'hui, en raison de mesures incitatives ou de sanctions financières, les entreprises envisagent plus favorablement le recrutement (sans connaître la raison médicale de la RQTH) ou le maintien dans l'emploi de personnes bénéficiaires de l'obligation d'emploi dont la RQTH [51].

La RQTH est une procédure simple, qui peut permettre une aide au retour à l'emploi et donne une priorité d'accès à diverses mesures d'aides à l'emploi et à la formation.

Les autorités sanitaires en charge de l'emploi et du travail, ainsi que les acteurs sociaux et associatifs doivent améliorer l'information des professionnels de santé, des entreprises et des PVVIH, y compris ceux déjà en situation d'emploi, sur le dispositif de RQTH, son intérêt et les rassurer sur sa confidentialité.

### **Le temps partiel thérapeutique**

Le temps partiel thérapeutique permet à un salarié de reprendre une activité à un temps réduit, après un arrêt de travail et de toucher le salaire correspondant à ce temps de travail tout en continuant à percevoir des indemnités journalières de la Sécurité sociale. Ce droit, prévu par le Code de la Sécurité sociale, permet de poursuivre une activité à mi-temps en percevant l'équivalent d'un salaire à temps complet. La reprise progressive de l'activité permet au salarié de préserver son état de santé s'il n'est pas encore en mesure de travailler à plein temps. Le temps partiel thérapeutique est



accessible aux salariés ayant travaillé au moins 150 heures au cours des 90 jours précédents l'arrêt de travail. La demande se fait au plus tôt après 4 jours d'arrêt maladie à temps complet par le médecin traitant auprès de la CPAM. Ce mode de reprise de l'activité nécessite l'accord du médecin-conseil de la Sécurité sociale et aussi de l'employeur. Il est prescrit pour une période de trois à six mois et est renouvelable jusqu'à épuisement des droits aux indemnités journalières (soit trois ans si l'assuré est en ALD) auxquels s'ajoute un an.

## **Les Revenus de remplacement**

Le fait de pouvoir bénéficier de revenus de substitution de type assurantiel (indemnités journalières lors d'arrêts de travail, pensions d'invalidité, Allocation chômage (allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE) ou, après un certain temps, allocation spécifique de solidarité (ASS)) et leurs montants dépendent des droits acquis par cotisation durant l'activité antérieure. Une proportion importante de personnes, en raison de carrières trop courtes, trop discontinues et/ou faiblement rémunérées, ne parvient pas à réunir les conditions ouvrant à prestation, ou ne bénéficie que de prestations d'un montant très faible. Le recours aux minima sociaux, soit au titre du handicap (AAH), soit au titre de l'invalidité (ASI), soit de droit commun (RSA) est alors la seule ressource mobilisable.

Ces prestations ne sont pas accessibles aux étrangers en situation irrégulière. Une durée minimale de 5 ans de présence régulière sur le territoire est requise pour une demande de RSA pour les personnes étrangères (3 mois pour les européens), et de 10 ans avec autorisation de travailler pour une demande d'ASI. L'AAH peut en revanche être demandée sans conditions de délais.

Si les conditions médico-sociales sont réunies elles peuvent aussi prétendre à l'Allocation Adulte Handicapée (AAH) ou à la pension d'invalidité. Ces dispositifs ont leurs avantages et leurs inconvénients pour les PVVIH.

Il est toujours préférable d'orienter les personnes répondant aux critères vers les dispositifs découlant des droits acquis auprès de l'Assurance Maladie Invalidité Maternité. En termes de montants, ils peuvent être supérieurs à l'AAH et ils permettent la validation des trimestres auprès du Régime général d'Assurance Vieillesse et de cumuler des points gratuits auprès des complémentaires Arrco/Agirc. Ce qui n'est pas le cas avec l'AAH ou le RSA.

### **La Pension d'invalidité**

Elle se base sur « la perte de capacité de travail ou de gain » répondant aux conditions de durée d'immatriculation et de montant de cotisation. Cette notion est plus souple et permet de prendre mieux en compte le cumul des différentes affections ou troubles. Elle est accordée temporairement et révisable en fonction de l'évolution de l'état de santé et de la situation professionnelle, en pratique après 3 années d'arrêt de travail (ininterrompu ou de façon cumulative). La pension d'invalidité est un revenu de remplacement, qui compense la perte de salaire résultant d'une réduction égale ou supérieure à 2/3 de la capacité de travail ou de gain, due à la maladie. La capacité ou incapacité de travail est estimée par un médecin-conseil de la Sécurité sociale, qui procédera à un classement dans l'une des 3 catégories (personne capable d'exercer une activité professionnelle, personne ne pouvant plus exercer d'activité professionnelle, ou personne ne pouvant plus exercer d'activité professionnelle et ayant besoin de l'aide d'une personne pour l'assister dans les gestes essentiels de la vie courante). Son montant diffère selon la catégorie (30 % ou 50 % du salaire annuel moyen + majoration pour la 3<sup>e</sup> catégorie). La pension d'invalidité est calculée sur la base du salaire brut annuel moyen des 10 meilleures années de salaires (revalorisés au niveau actuel). La pension d'invalidité peut être demandée directement ou faire suite à 3 ans d'arrêt de travail. La notion de « perte de capacité de travail ou de gain » est souple et permet de mieux prendre en compte le cumul des différentes affections ou troubles. Si les salaires de référence sont faibles, ou que la personne ne totalise pas 10 années d'activité salariée, l'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI) est ajoutée à la pension de base pour atteindre 702 € par mois, auxquelles peut s'ajouter une AAH différentielle (différence entre le montant de la pension et le montant maximum de l'AAH, soit 810,89 € au 1<sup>er</sup> avril 2017), mais cette possibilité est rarement proposée par les caisses régionales d'invalidité.

Il est possible pour les personnes relevant de la 1<sup>ère</sup> et de la 2<sup>ème</sup> catégorie de travailler et de cumuler pension et salaire selon une méthode de calcul individuelle et complexe.

### **L'Allocation Adulte Handicapée (AAH)**

Il s'agit quant à elle d'une prestation destinée à assurer un minimum de ressources aux personnes handicapées. Elle est accordée aux personnes ayant : « un handicap, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques,

d'un polyhandicap ou trouble de santé invalidant » [52]. C'est un minimum social versé par les Caisses d'Allocations Familiales (CAF), à laquelle peut s'ajouter un Complément de Ressources (CPR). (Cf. tableaux 2 et 3)

L'AAH est attribuée aux personnes atteintes d'un taux d'incapacité permanente de 80 % ou plus, mais aussi aux personnes ayant un handicap de 50 % à 79 %, à condition d'avoir été reconnues comme ayant « une restriction substantielle et durable d'accès à un emploi du fait du handicap ». Ce taux d'incapacité est évalué CDAPH des MDPH en fonction d'un guide-barème. Seules les personnes habitant de façon permanente en France (métropolitaine ou dans les départements d'outre-mer) ou possédant un titre de séjour (régulier ou être titulaire d'un récépissé de demande de renouvellement de titre de séjour) peuvent prétendre à l'AAH. Les ressortissants de l'Union Européenne doivent avoir résidé en France les 3 mois précédant la demande. Pour bénéficier de l'AAH et/ou d'une carte d'invalidité et de priorité, d'une RQTH, d'une prestation de compensation du handicap, etc., une demande doit être adressée à la MDPH sur un formulaire spécifique unique [53].

Le montant de l'AAH est calculé en prenant en compte les ressources perçues par le demandeur et son conjoint, concubin ou pacsé, retenues pour l'établissement de l'impôt sur le revenu. Si le demandeur ne perçoit pas de revenus d'activité, l'AAH vient compléter ces ressources pour atteindre le montant maximal de l'AAH. Sous certaines conditions, il est possible de cumuler revenus professionnels (travail à temps partiel) et AAH. Le montant de l'AAH est recalculé tous les 3 mois en cas de travail partiel. La durée d'attribution de l'AAH est de 1 à 5 ans pour les personnes dont le taux d'incapacité est reconnu égal ou supérieur à 80 % ; pour les personnes dont le handicap n'est pas susceptible d'une évolution favorable, la durée est passée de 10 ans à 20 ans [54]. Elle est de 1 à 2 ans pour les personnes dont le taux d'incapacité est reconnu entre 50 et 79 %. La durée est passée de 2 à 5 ans pour les personnes dont le taux d'incapacité est compris entre 50 % et 79 % et subissant une restriction durable pour l'accès à l'emploi [55]. Elle est renouvelable par les mêmes documents.

Selon l'enquête de la DREES (Minima sociaux et prestations sociales, DREES, 2013), les bénéficiaires d'un revenu minimum garanti, RSA socle, ASS, AAH, sont souvent confrontés à des privations et à des difficultés matérielles : 57 % d'entre eux sont « pauvres en conditions de vie », en cumulant les contraintes budgétaires, les retards de paiement, les restrictions de consommation et les difficultés liées au logement.

## Infection à VIH et handicap

L'accès aux dispositifs destinés aux personnes handicapées s'obtient en déposant une demande auprès de la CDAPH, en remplissant le formulaire unique disponible auprès des MDPH du département de résidence. Les dispositifs accessibles par la reconnaissance de handicap sont notamment des soutiens pour l'accès ou le maintien dans l'emploi (RQTH, aménagement du poste de travail), la carte d'invalidité, la carte européenne de stationnement pour personne handicapée, des dispositifs d'hébergement (maison d'accueil spécialisée (MAS) ou foyer d'accueil spécialisé (FAM) et d'accompagnement à la vie sociale (SAVS et SAMSAH)).

Il est constaté des dysfonctionnements pratiques dans l'accueil, l'accompagnement et le soutien des personnes. Les MDPH n'offrent pas toujours un service homogène et reçoivent trop rarement les personnes individuellement, faute de moyens. Les délais d'instruction des dossiers dépassent largement les 4 mois légaux, parfois plus de 10 mois dans certaines MDPH.

La Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) a publié en avril 2017 un premier guide « VIH et Handicap » [56], aboutissement de deux ans de travail sous l'impulsion des associations et du COREVIH IDF Est. Ce guide propose des réponses adaptées aux besoins des personnes vivant avec le VIH et a pour ambition d'orienter les professionnels de santé notamment ceux des MDPH. Il s'agit donc d'un référentiel de bonnes pratiques pour celles et ceux qui ont pour mission d'évaluer la situation et les besoins des personnes en situation de handicap. Il conviendra désormais de veiller à la déclinaison opérationnelle de ces pratiques harmonisées visant une plus grande égalité de traitement.

La Carte Mobilité Inclusion (CMI) remplacera à partir du 1er juillet 2017 les cartes d'invalidité, de priorité et de stationnement. Il y aura donc 3 CMI différentes (d'invalidité, de priorité et de stationnement). Pour les titulaires actuels d'une ou de plusieurs cartes, celles-ci resteront valables jusqu'à leur date limite de validité et jusqu'en 2026 pour les cartes délivrées « à titre définitif ». Ces cartes CMI seront attribuées sous les mêmes conditions et accorderont les mêmes avantages que les anciennes cartes. La CMI est accordée pour une durée déterminée allant de 1 à 20 ans, ou à titre définitif, selon la situation de la personne.

## **Le taux d'incapacité**

Le taux d'incapacité est déterminé par la CDAPH en fonction d'un guide-barème pour l'évaluation des déficiences et incapacités des personnes handicapées. L'évaluation du taux d'incapacité conditionne certains droits et prestations, le guide-barème propose une approche globale des déficiences dans la vie quotidienne et sociale en dépassant la seule considération clinique. Il permet d'estimer l'employabilité de la personne. Il indique des fourchettes :

- forme légère : taux de 1 à 15 % ;
- forme modérée : taux de 20 à 45 % ;
- forme importante : taux de 50 à 75 % ;
- forme sévère ou majeure : taux de 80 à 95 %.

Les taux ne s'ajoutent pas de façon arithmétique, mais certains symptômes sont susceptibles d'entraîner ou de majorer des incapacités, la douleur physique ou morale, l'asthénie, la fatigabilité. D'ailleurs, parmi les PVVIH, les personnes ayant injecté des drogues bénéficient plus fréquemment d'une reconnaissance de handicap et d'une AAH du fait du cumul des facteurs d'incapacité (association fréquente avec des troubles psychologiques qu'il convient donc d'identifier et de mentionner).

Si nécessaire, lorsque plusieurs médecins interviennent (médecin traitant, spécialiste du VIH, neurologue, cardiologue...), ils peuvent compléter chacun un certificat médical ou participer au remplissage du même document.

Pour étudier la situation, les CDAPH ont besoin de connaître les altérations de fonctions (déficiences), les activités réalisées et la participation sociale, les contraintes liées aux prises en charge, un éventuel état dépressif, les symptômes pouvant aggraver le handicap (neuropathies, asthénie, fatigabilité, etc.) et les facteurs environnementaux.

Les seules mentions de neuropathies ou de troubles neurocognitifs ne sont pas suffisantes, les conséquences sur la vie de tous les jours doivent être indiquées par les médecins, voire par la personne elle-même, en faisant état des répercussions dans sa vie, en particulier un planning retraçant l'organisation journalière ou hebdomadaire type, sur papier à part.

Les observations, compte-rendu des bilans annuels de synthèse, bilans établis par les différents autres acteurs intervenant auprès de la personne concernée peuvent être ajoutés par : les professionnels médicaux, y compris le médecin du travail, les professionnels paramédicaux (libéraux ou non, par exemple les SSIAD), les travailleurs sociaux, les services d'aide à domicile, les professionnels médico-sociaux, du scolaire, de l'emploi, de l'insertion professionnelle, de la formation, les intervenants associatifs.

Ces documents sont transmis par la personne concernée ou directement par ces acteurs. Ils prennent tout leur sens dès lors qu'ils contiennent des informations relatives au retentissement fonctionnel, aux accompagnements mis en place pour réaliser des activités et mener une vie sociale, ainsi qu'aux contraintes des prises en charge. Des supports à ces échanges d'informations peuvent déjà avoir été mis en place avec les MDPH, dans la perspective de développer un langage commun et de faciliter la démarche de coopération entre acteurs (démarche dite de GEVA-compatibilité).

### **Le certificat médical des MDPH**

Ce certificat médical [57] est le document clé du dossier de demande d'AAH, déterminant pour la reconnaissance des droits et l'attribution d'un taux d'incapacité. Le fait d'être touché par le VIH n'ouvre pas automatiquement droit à des prestations, surtout actuellement. C'est au cas par cas, sur la base de ce dossier, que la MDPH évalue les besoins et accorde les réponses

Le certificat médical doit apporter les informations pertinentes dont les MDPH ont besoin pour l'évaluation des situations et l'identification des besoins afin d'élaborer des réponses relatives au droit à compensation. Un nouveau certificat, issu de l'expérimentation IMPACT, sera progressivement mis en place par les différentes MDPH. L'utilisation du certificat médical simplifié (pour le renouvellement) est dorénavant clarifiée. Trop souvent, le certificat médical ne contient pas les informations nécessaires pour l'évaluation des situations, qu'il s'agisse d'une première demande ou d'un réexamen et cela conduit trop souvent à des refus des CDAPH et il est préférable de le remplir intégralement à nouveau. Des outils sont disponibles pour aider au remplissage de ce formulaire, dont le guide CNASA [58].

#### **Les informations attendues comprennent :**

- le diagnostic de la pathologie ;
- les altérations des fonctions ;
- l'histoire de la pathologie ;
- l'évolutivité des troubles ;
- mais aussi le retentissement fonctionnel des troubles dans la vie quotidienne ;
- les types et impacts des prises en charge thérapeutiques, etc.

Il est souvent difficile de faire reconnaître les effets invalidants du VIH dans des cadres conçus pour l'évaluation de formes plus traditionnelles de handicap et auprès d'instances peu sensibilisées. Le guide « VIH et Handicap » propose des réponses adaptées aux besoins des PVVIH, un référentiel de bonnes pratiques pour ceux qui ont pour mission d'évaluer la situation et les besoins des personnes en situation de handicap. La déclinaison opérationnelle de ces pratiques harmonisées entrainerait une plus meilleure égalité de traitement.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)**

**Tableau 2 : Prestations sociales accessibles en 2017**

Appellation	Montant	Instructeur	Payeur
Allocation Adulte Handicapé (AAH)	810,89 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
Complément de ressources	179,31 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
Majoration pour la vie autonome	104,77 €/mois	MDPH (CDAPH)	CAF
RSA	Selon les ressources et la composition familiale	CCAS + Préfet de région ou services sociaux conventionnés	CAF
Prime d'activité	Sous condition de ressources ET situation familiale	CAF	CAF
Allocation pour demandeur d'asile (ADA) Selon la composition familiale	De 6,80 €/j pour 1 personne Jusqu'à 37,40 €/jour pour une famille de 10 personnes	OFII	L'Agence de services et de paiement de l'OFII
Indemnités journalières (IJ) maladie	Max 43,80 €/j et 58,40 €/j à partir du 31 <sup>e</sup> jour si charge de famille > ou = 3 enfants	CPAM / MSA	CPAM / MSA
Pension d'invalidité	Minimum : 281,93 €/mois Plafonds : 980,70 / 1634,50 / 2741,99 €/mois (catégories 1/2/3)	CPAM / MSA	CPAM / MSA
Allocation spécifique de solidarité (ASS)	16,27 €/j	Pôle Emploi	Pôle Emploi
Allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE)	28,67 €/j	Pôle Emploi	Pôle Emploi
Allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)	Max 405,38 €/mois	Jusqu'à l'âge de la retraite MSA / CPAM Après : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentiels	Jusqu'à l'âge de la retraite MSA / CPAM Après : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentiels
Allocation de solidarité des personnes âgées (ASPA)	Max 803 €/mois	CNAV ou service social de la Mairie si aucun droit ouvert à la liquidation de la retraite (CNAV) ou réversion de retraites (veuves)	Caisse de dépôt et consignations

CAF : Caisse d'allocation familiale. CCAS : Centre communal d'action sociale. CNAV : Caisse nationale d'assurance vieillesse. CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie. MDPH : Maison départementale des personnes handicapées. MSA : Mutualité sociale agricole.

**Tableau 3 : Caractéristiques des principales allocations**

	AAH	PI	ASI	ASPA
Prise en compte des ressources du conjoint	Oui	Non	Oui	Oui
Prise en compte des charges familiales	Oui	Non	Non	Non
Imposable	Non	Oui	Non	Non
Saisissable	Non	Oui	Oui	Oui
Récupérable sur succession	Non	Non	Oui	Oui

AAH : Allocation Adulte Handicapé. PI : Pension d'invalidité. ASI : Allocation Supplémentaire d'Invalidité. ASPA : Allocation de Solidarité des Personnes Agées.

**Ne pas sous-estimer l'importance du travail administratif  
demandé au médecin traitant ou au spécialiste hospitalier**

L'importance du travail administratif nécessaire, lors de la prise en charge d'un patient par son médecin traitant déclaré ou son spécialiste hospitalier, est largement sous-évaluée par les PVVIH. Pourtant, c'est un élément vital de l'accès aux droits des patients, particulièrement dans le cadre de la maladie VIH, où précarité et vulnérabilité sont fréquentes. Le médecin traitant déclaré perçoit un forfait annuel (variable en fonction de l'âge du patient dans la prochaine convention médicale 2016-2021), pour tous les patients en ALD qu'il prend en charge. Ce forfait est accordé en raison des besoins de coordination médicale liée à une ALD. Il inclut également l'établissement du protocole de soins demandé par l'assurance maladie dans le cadre de l'ALD n°7. Aucune valorisation n'est par contre attribuée au spécialiste hospitalier, souvent encore au cœur de la prise en charge de la PVVIH. Actuellement, aucune mesure de soutien pour la coordination administrative et la rédaction de documents médicaux n'est explicitement prévue par la convention médicale. Le contenu de ces documents est pourtant très important, et doit être le plus exhaustif et précis possible, pour refléter la réalité de la situation médicale et des difficultés rencontrées. Parmi ces documents, le nouveau certificat médical de la MDPH, commun à toutes les situations de handicap est difficile à établir de façon rigoureuse sans un temps médical dédié.

Les PVVIH devraient demander à leur médecin traitant ou hospitalier de le remplir dans le cadre d'une consultation exclusivement dédiée à ce certificat, qui prend plus d'une demi-heure (et non pas en fin de consultation ou par envoi par la poste).

Exemples de documents et certificats à remplir par le médecin traitant ou le spécialiste hospitalier :

- Protocole de soins : il doit être renouvelé tous les 10 ans ;
- Courrier d'adressages divers (spécialistes, médecin conseil, etc.) ou courrier au médecin traitant : à chaque fois que nécessaire ;
- Certificat médical MDPH : renouvelable, fréquence variable en fonction du handicap, de 1 à 5 ans ;
- Certificat OFII pour la demande d'un titre de séjour pour raisons de santé ;
- Demande d'adaptation de poste en entreprise (médecine du travail) : échanges avec le médecin du travail dans l'intérêt du patient, à chaque fois que nécessaire
- Demande d'aide à domicile (aide à la personne, à l'entretien) : document pour prise en charge initiale ;
- Documents pour l'HAD : coordination nécessaire, vu les nombreux intervenants ;
- Demande d'aide pour travaux d'adaptation du logement en général une seule fois, selon les besoins (par exemple changer une baignoire pour une douche) ;
- Demande d'aide pour appareillage (fauteuil, matériel orthopédique, prothèse, etc.) : à chaque besoin d'obtention ou de renouvellement.



Le [chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#) met en avant et recommande une prise en charge plus large des PVVIH par leur médecin traitant, et préconise un élargissement du cadre prévu par la nouvelle convention médicale [59] (à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2017) des futures « consultations complexes » et « très complexes » à certains actes du suivi, ainsi que la consultation initiale d'information et d'organisation de la prise en charge en cas d'infection par le VIH.). Dans ce cadre, l'établissement de documents médicaux à visée administrative, établis dans le but d'obtenir des avantages ou prestations (RQTH, AAH...), doit participer à valider ces cotations favorables, afin qu'un temps suffisant soit pris pour bien représenter la totalité de la situation du patient à faire valoir à une administration. Beaucoup de PVVIH étant encore suivies à l'hôpital avec un nombre de spécialistes qui n'augmente pas malgré la hausse des files actives, il est important de prévoir un renforcement des moyens des services impliqués dans la prise en charge ambulatoire du VIH.

## Améliorer l'offre d'hébergement et de logement

L'accès à l'hébergement ou au logement et le maintien à domicile, constituent la pierre angulaire du succès thérapeutique, un logement stable favorisant le suivi médical et l'observance. Ce principe du « logement d'abord » qui pose le logement comme une condition préalable et nécessaire à la réinsertion est confirmé par l'expérimentation Housingfirst (Un chez soi d'abord) menée de 2011 à fin 2016, puis sa pérennisation par le décret n° 2016-1940 du 28 décembre 2016 relatif aux dispositifs d'appartements de coordination thérapeutique « Un chez soi d'abord ». Ce dispositif vise à favoriser l'accès direct à un logement pérenne en offrant un accompagnement pluridisciplinaire à des personnes sans abri atteintes d'une ou de pathologies mentales sévères. Ce programme qui est un des axes du « Plan de lutte contre la pauvreté et pour l'inclusion sociale » fera aussi l'objet d'une diffusion des pratiques reconnues comme efficaces auprès des acteurs du champ de la lutte contre l'exclusion. Pour les années à venir, il s'agirait de développer cette offre et de l'ouvrir à toutes les pathologies chroniques [60].

En complément, la planification de l'offre d'accompagnement en logement et le recours aux solutions d'hébergement adapté demeurent pertinents lorsque des raisons sociales ou médicales les justifient.

### Les hébergements adaptés

L'instauration des Plans Départementaux de l'Accueil, de l'Hébergement et de l'Insertion (PDHAI) et des Services Intégrés d'Accueil et d'Orientation (SIAO) répondent en partie à l'objectif public de coordination de l'offre d'hébergement social.

La planification de l'offre pour les structures médico-sociales est inscrite dans le Projet régional de santé, dans le Programme de prévention et d'accès aux soins et dans les Contrats territoriaux de santé. Ce sont ces documents stratégiques qui balisent l'offre d'hébergement médico-social.

Différents dispositifs d'hébergement de droit commun sont mobilisables, de l'accueil d'urgence à l'hébergement durable (Cf. tableaux 4, 5 et 6). L'accès aux structures reste difficile pour les PVVIH à cause de la carence de l'offre dans un contexte de forte demande, d'absence d'espaces privatifs nécessaires à la confidentialité de la prise de traitement, et le défaut de formation des professionnels. Des cumuls de freins peuvent aussi compliquer l'intégration dans les dispositifs d'hébergement : difficultés d'intégration fréquentes pour les personnes en situation de vulnérabilité (personnes migrantes non régularisées, personnes transgenres, travailleurs du sexe, usagers de drogues, personnes sortantes de prison, ou affectées par des troubles psychiatriques).

L'articulation des dispositifs entre les Directions Régionales de la Jeunesse, des Sports et de la Cohésion Sociale (DRJSCS) et les ARS est nécessaire pour coordonner l'offre d'hébergements adaptés au public en situation de grande précarité avec des pathologies chroniques invalidantes. La diversification des réponses d'hébergement en fonction de l'autonomie sociale, de la spécificité de la pathologie et des publics concernés, est pertinente.

La reconnaissance par les pouvoirs publics et les SIAO de la spécificité des dispositifs destinés aux personnes dont l'état somatique est stabilisé mais fragile est un enjeu. L'absence d'information sur la pathologie chronique en SIAO conduit souvent à des orientations peu adaptées, notamment vers des hébergements sociaux non médicalisés de type CHRS. Il conviendrait d'élaborer une logique de parcours visant à mieux orienter et prendre en compte les personnes atteintes de pathologies chroniques.

Les ACT ont une place historique dans l'hébergement des PVVIH. Financés par l'Assurance maladie, ils hébergent à titre temporaire des personnes en situation de fragilité psychologique et sociale, nécessitant des soins et un suivi médical, de manière à assurer le suivi et la coordination des

soins, à garantir l'observance des traitements, permettre un accompagnement psychologique et une aide à l'insertion.

Les ACT sont destinés à des personnes malades chroniques en situation de précarité et sans logement. Les principales maladies chroniques rencontrées sont le VIH, les hépatites, le cancer, l'insuffisance rénale, le diabète, les maladies cardio-vasculaires. Ils sont gérés par 110 associations réparties sur l'ensemble du territoire national. Ils sont systématiquement composés d'une équipe salariée pluridisciplinaire médicale, psychologique et sociale. Quotidiennement 2 100 personnes, enfants et adultes, malades chroniques sont accompagnées dans les ACT. Les appartements sont sur un modèle individuel, semi-collectif, collectif, selon le niveau d'autonomie et l'infrastructure disponible. L'insertion par l'activité et la formation est une mission intrinsèque des ACT.

Face à la pénurie de places d'hébergement, notamment en ACT, à l'allongement des durées de séjour et des délais d'attente, une augmentation adaptée de l'offre est nécessaire et un travail sur la fluidité des parcours doit être mené. Il convient également de maintenir la graduation de l'offre afin de proposer des parcours de soins et d'accompagnement cohérents avec les besoins des PVVIH.

### **L'accès au logement social**

L'accès au parc locatif privé est extrêmement difficile pour des PVVIH lorsqu'elles sont isolées et en situation de grande précarité sociale, *a fortiori* dans les zones tendues. À Paris, la création de la Plateforme Inter associative pour le Logement Sida (PILS) a amené des associations à se regrouper pour négocier un contingent de logements auprès des bailleurs sociaux. Cette initiative, dont la pérennité n'est pas assurée, pourrait être développée sur le territoire national dans une forme modifiée, en s'ouvrant à d'autres pathologies chroniques.

Pour les personnes éligibles au droit à l'hébergement et au logement opposable (DAHO/DALO), il conviendrait de rendre prioritaires les demandes de personnes handicapées ou atteintes de pathologies chroniques invalidantes telle que le VIH.

Depuis 2017, la mise en application de la loi Egalité et Citoyenneté et de son article 70 permet aux personnes atteintes de pathologies chroniques et sortant d'ACT d'être prioritaires pour l'accès à un logement social [61].

Le développement des Conférences Intercommunales du Logement (CIL), intégrant dans leur composition des associations ayant pour objet la lutte contre les exclusions, devraient également favoriser la mise en place de parcours établissements médico-sociaux – logement de droit commun.

L'accès à un logement ou à un hébergement est rendu difficile par la pénurie de l'offre par rapport à la hausse des demandes. Or, un hébergement stable est une des conditions préalables à un parcours de soins et de vie équilibré.

Pour améliorer les conditions de vie des PVVIH, Il est nécessaire de renforcer l'offre d'hébergements adaptés, de soutenir l'accès au logement social, de favoriser le maintien dans le logement des personnes cumulant des facteurs de vulnérabilité, et de développer une offre ambulatoire de coordination médico-psycho-sociale des parcours de santé.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)

**Tableau 4 : Types d'hébergements temporaires accessibles aux PVVIH**

Structure	Textes	Admission	Objectifs et durée de séjour	Population accueillie
Centre d'hébergement d'urgence et nuitées d'hôtel	Charte de qualité DAES septembre 2005 pour l'hébergement en hôtel	115	accueil et écoute; orientation vers un dispositif d'accompagnement social  de 1 jour à 1 mois renouvellement possible	Sans-abri, adultes ayant perdu leurs repères. <b>accessibles aux personnes migrantes en situation irrégulière</b>
CHRS* (centre d'hébergement et de réinsertion sociale)	Code de l'action sociale et de la famille : article L 313-1 à 313-8 article L 345-1 à 345-7 décret 2003-1135 du 26/11/03	SIAO	accueil, hébergement, insertion accompagnement vers autonomie personnelle et sociale.  de 1 mois à 6 mois renouvellement possible	Personnes et familles en grande difficulté, économiques, familiales, de logement, de santé ou d'insertion
Allocation Logement temporaire (ALT)	loi n°91-1406 du 31 décembre 1991	Orientation directe	Accompagnement social pour aboutir à un logement durable et autonome.  6 mois renouvelable	Personnes sans logement en situation de précarité et/ou confrontés à de grandes difficultés sociales
Résidence sociale	Décret no 94-1129 du 23 décembre 1994	SIAO et ou accès direct	Accompagnement social pour aboutir à un logement durable et autonome.  6 mois renouvelable	Personnes aux revenus modestes, rencontrant des difficultés sociales et financières entraînant un frein à l'accès à un logement de droit commun
Lits halte soins santé (LHSS)	Décret n° 2016-12 du 11 janvier 2016 relatif aux conditions techniques d'organisation et de fonctionnement des structures dénommées « lits halte soins santé » (LHSS) et « lits d'accueil médicalisés » (LAM)	Orientation directe avec un CR médical	Soins médicaux et paramédicaux, suivi thérapeutique, travail social, animation.  < 2 mois renouvellement possible	Personnes sans domicile, pathologie état général somatique et/ou psychique ne nécessitant pas une prise en charge hospitalière ou médico-sociale spécialisée. <b>accessibles aux personnes migrantes en situation irrégulière</b>
Lits d'accueil médicalisé (LAM)		Orientation directe avec un CR médical	Soins médicaux et paramédicaux, suivi thérapeutique, ainsi qu'un accompagnement social adapté.  < 2 mois renouvellement possible	Personnes sans domicile fixe, quelle que soit leur situation administrative, atteintes de pathologies lourdes et chroniques, pouvant engendrer une perte d'autonomie et ne pouvant être prises en charge dans d'autres structures. <b>accessibles aux migrants en situation irrégulière</b>
Appartements de coordination thérapeutique**	Décret n°2002-1227 du 3 octobre 2002 relatif aux appartements de coordination thérapeutique	Orientation directe avec un CR médical et social	Coordination des soins, aide à l'observance thérapeutique, ouverture des droits sociaux, soutien psychologique aide à l'insertion sociale,  6 mois renouvelable	Personnes en situation de fragilité psychologique et sociale nécessitant des soins et un suivi médical. <b>accessibles aux migrants en situation irrégulière sur certains ACT</b>

\* Les CHRS peuvent accueillir des personnes isolées, des couples et des familles.

\*\* Les Appartements de coordination thérapeutique (2100 places en 2017)

**Tableau 5 : Types d'hébergements durables accessibles aux PVVIH**

Structure	Textes	Admission	Objectifs	Population accueillie
Maison relais ou pension de famille	Circulaire DGAS/SDA n° 2002-595 du 10 décembre 2002 <b>relative aux maisons relais</b>	SIAO	Il s'agit de structures de taille réduite, associant logements privatifs et espaces collectifs favorisant les relations de la vie quotidienne entre les résidents. (mode de fonctionnement et de vie d'une maison ordinaire)	Personnes à faible niveau de ressources, dans une situation d'isolement ou d'exclusion lourde, et dont la situation sociale et psychologique, voire psychiatrique, rend impossible à échéance prévisible leur accès à un logement ordinaire.
« Un chez soi d'abord »	n° 2016-1940 du 28 décembre 2016 relatif aux dispositifs d'appartements de coordination thérapeutique « Un chez soi d'abord »	Orientation directe avec un CR médical et social	Coordination des soins, aide à l'observance thérapeutique, ouverture des droits sociaux, soutien psychologique aide à l'insertion sociale. Possibilité bail glissant.	Personnes sans abri atteintes d'une ou de plusieurs pathologies mentales sévères.
Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM)	Circulaire n°86-6 du 14 février 1986	La CDAPH oriente les personnes	L'accompagnement recouvre un soutien constant dans les gestes de la vie quotidienne : lever, hygiène, soins du corps, nursing, repas, couchers, accompagnement aux activités. Ces gestes sont des moments de stimulation, de sécurisation et de réconfort. Animations et activités de rééducation rythment la vie des services.	Personnes adultes en situation de handicap ayant besoin de l'assistance d'une tierce personne pour effectuer les actes essentiels de la vie courante ou d'un suivi médical régulier.
Maison d'Accueil Spécialisé (MAS)	Articles 1 et 2 du décret 78-1211 du 26 décembre 1978 définissent les missions des Maison d'Accueil Spécialisées			Personnes lourdement handicapées qui n'ont pu acquérir ou réacquérir, suite à un accident ou une maladie, un minimum d'autonomie, et requièrent donc le recours à une tierce personne de façon constante. Leur état nécessite une surveillance médicale et des soins constants.

### **Les dispositifs mobiles de l'accompagnement à domicile**

La loi du 11 février 2005 pour *l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées* a notamment permis la création de nouveaux dispositifs d'accompagnement à domicile et à partir du domicile, les Services d'Accompagnement Médico-Social des Adultes Handicapés (SAMSAH) et les Services d'Accompagnement à la Vie Sociale (SAVS). Ces dispositifs, n'accueillent pas les personnes en situation administrative irrégulière. La reconnaissance d'un handicap par la MDPH est un pré requis. Cette exigence est parfois difficilement acceptée par les personnes concernées et d'application hétérogène d'une MPDH à l'autre. Afin de favoriser cette reconnaissance et l'octroi des droits associés (AAH, PCH, RQTH...) la CNSA a publié un guide favorisant la reconnaissance des restrictions d'activités des PVVIH et permettant ainsi l'ouverture des droits [62].

A ce jour, seuls deux SAVS sont dédiés à l'accueil et l'accompagnement de personnes vivant avec le VIH ou une hépatite virale. Ces deux établissements, situés à Paris, sont gérés par les associations AIDES (35 places) et ARCAT (90 places) et seuls deux SAMSAH en France accueillent et accompagnent des PVVIH, le SAMSAH 75 de la Croix Saint-Simon et le SAMSAH Bordeaux du Groupe SOS. Les besoins identifiés en termes de coordination des parcours de soins nécessiteraient plus de SAMSAH dédiés.

Les associations de lutte contre le VIH ont pu maintenir, malgré les difficultés de financement rencontrées (subventions annuelles et non pérennes), des dispositifs d'accueil inconditionnel et d'accompagnement pour les personnes cumulant des facteurs de vulnérabilités, notamment les

personnes étrangères en situation irrégulière au regard du séjour qui ne peuvent être accompagnées dans le cadre des établissements médico-sociaux précités. Ces dispositifs d'accueil inconditionnel et d'accompagnement répondent à une demande croissante concernant les besoins primaires (recherche d'hébergement d'urgence ou de stabilisation, aide alimentaire, ...), l'accès aux soins et l'accès aux droits. Les offres de conseil, d'accompagnement et de soutien varient selon les dispositifs et les moyens dont disposent les associations qui les portent, mais proposent en règle générale une assistance administrative et sociale, du conseil juridique, du conseil médical, des activités de socialisation et du soutien psychologique.

Dans les régions où la prévalence du VIH est élevée, les Agences régionale de santé (ARS) doivent améliorer l'offre en établissements médicosociaux de type SAVS/SAMSAH à destination des PVVIH et de développer une offre de coordination des parcours de santé ambulatoire qui ne serait pas conditionnée par des critères de séjour et de résidence.

### **Les services de coordination thérapeutique**

L'expérimentation de Services d'appartements de coordination thérapeutique (aussi appelés ACT mobile, ACT hors mur ou ACT domicile) a été annoncée pour 2017 avec la création d'une cinquantaine de places d'ACT à domicile. Ce dispositif propose un accompagnement pluridisciplinaire et global à domicile pour des personnes touchées par une pathologie chronique, en situation de précarité et d'isolement vivant en logement autonome. Il vise notamment à prévenir les conséquences sociales de la maladie chronique pour les personnes vivant à leur domicile (prévention de l'expulsion locative par exemple) en établissement social (intervention en CADA, CAO) ou en soutien des services intervenant directement à la rue.

Contrairement aux SAVS et SAMSAH, l'entrée dans ce dispositif ne requière pas une notification d'orientation de la CDAPH et permet ainsi d'éviter le temps administratif nécessaire à l'instruction des dossiers en MDPH. Les services de coordination thérapeutique sont actuellement sous expérimentation nationale. Ils ne maillent pas encore l'ensemble du territoire. Ils répondent à l'exigence «d'aller vers» pour «amener vers». Leur intervention, au même titre que les ACT sont ancrées dans la pluridisciplinarité de l'accompagnement.

Ces services ont des résultats notables en matière de prévention des expulsions locatives des personnes malades chroniques. Il reste dorénavant à généraliser ce dispositif sur l'ensemble du territoire national pour accompagner les PVVIH rencontrant une situation de précarité, prévenir ainsi les conséquences sociales de la pathologie afin de favoriser l'accès aux soins, prévenir l'expulsion locative pour impayé de loyers et favoriser un retour aux droits et à l'autonomie.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)

**Tableau 6 : Types de dispositifs mobiles d'accompagnement à domicile**

Structure	Textes	Admission	Objectifs
Service de soins infirmiers à domicile <b>SSIAD</b>	Décret n° 2004-613 du 25 juin 2004	Intervention sur prescription médicale	Dispenser des soins et contribuer au maintien des personnes à leur domicile.
Service d'aides à domicile <b>SAD</b>	Décret n° 2016-502 du 22 avril 2016	Orientation directe	Assurer au domicile des personnes des prestations de services ménagers et des prestations d'aide à la personne pour les activités ordinaires et les actes essentiels de la vie quotidienne (l'entretien du logement, l'entretien du linge, la préparation des repas, les courses, l'aide...)
Hospitalisation à domicile <b>HAD</b>	Décret no 92-1101 du 2 octobre 1992	Intervention sur prescription médicale	Assurer au domicile des soins médicaux techniques et complexes pour des personnes qui ont besoin de continuité des soins et d'une équipe de coordination pluridisciplinaire (infirmières, rééducateurs, assistante sociale, psychologue, diététicienne...) et médicalisée.
Equipe mobile de soins palliatifs	Loi n° 99-477 du 9 juin 1999, visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs	Intervention sur prescription médicale	Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive et terminale. L'objectif est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychique, sociale et spirituelle.
Service d'accompagnement à la vie sociale <b>SAVS</b>	Décret 2005-223 du 11 mars 2005	La CDAPH de la MDPH oriente les personnes	Accompagner, orienter, guider des personnes handicapées dans une démarche d'autonomie ; contribuer à la réalisation du projet de vie de personnes adultes handicapées (de 18 à plus de 60 ans) ; favoriser le maintien ou la restauration de leurs liens familiaux, sociaux, scolaires, universitaires ou professionnels ; faciliter l'accès des personnes handicapées à l'ensemble des services offerts par la collectivité ; trouver un équilibre dans l'environnement quotidien.
Service d'accompagnement médico-social des adultes handicapés <b>SAMSAH</b>			Mêmes missions que pour le SAVS avec en plus l'intervention d'une coordination médicale
Service de coordination à domicile ou <b>ACT Domicile</b>	Cahier des charges en cours de rédaction	CCAPEX, demandes sociales, établissements sociaux	Prévenir les conséquences sociales de la pathologie afin de favoriser l'accès aux soins, prévenir l'expulsion locative pour impayé de loyers, favoriser un retour aux droits, à l'autonomie, accompagner les personnes après leur sortie d'établissement



## Fin de vie des PVVIH et soins palliatifs

Si l'espérance de vie des PVVIH a beaucoup progressé, les comorbidités et les cancers nécessitent encore parfois d'accompagner la fin de vie (dans des lieux qui ne sont pas spécifiques aux PVVIH).

### Les Ressources en soins palliatifs

Les soins palliatifs reposent sur une approche globale médico-psycho-sociale. Les professionnels formés interviennent auprès des personnes en fin de vie en prenant en compte leur entourage, quel que soit leur lieu de vie (domicile personnel, établissement social et médico-social).

#### - Les lits identifiés soins palliatifs (LISP)

Issus du schéma général de l'offre de soins défini par la circulaire n° 2002/98 du 19 février 2002, les LISP se situent dans des services qui sont confrontés à des fins de vie ou des décès fréquents, mais dont l'activité n'est pas exclusivement consacrée aux soins palliatifs. L'individualisation de LISP au sein d'un service ou d'une unité de soins permet d'optimiser son organisation pour apporter une réponse plus adaptée à des patients qui relèvent de soins palliatifs et d'un accompagnement, comme à leurs proches. On dénombre 4663 lits identifiés soins palliatifs (donnée SAE -Statistique annuelle des établissements de santé-2013).

#### - Les Unités de soins palliatifs (USP)

Ce sont des structures d'hospitalisation d'environ 10 lits en moyenne, accueillant pour une durée limitée les patients en soins palliatifs. Les USP sont constituées de lits totalement dédiés à la pratique des soins palliatifs et à l'accompagnement. Elles réservent leur capacité d'admission aux situations les plus complexes. Elles assurent ainsi une triple mission de soins, d'enseignement et de recherche (formation auprès des équipes, enquêtes, groupes de réflexion autour de thèmes spécifiques de la fin de vie). On dénombre 130 USP, totalisant plus de 1300 lits en France (donnée SAE 2013).

#### - Les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP)

Ces équipes pluri-professionnelles spécialisées en soins palliatifs sont composées le plus souvent de médecins, infirmier(es), psychologues et bénévoles. À la demande des services de soins ou des établissements pour personnes âgées ou handicapées, elles peuvent se déplacer auprès des soignants, du patient et de son entourage. Elles interviennent parfois aussi à domicile dans des secteurs géographiques où il n'existe pas de réseau.

Elles ont un rôle de conseil et d'expertise en soins palliatifs auprès des autres professionnels. Elles ne dispensent pas directement des soins, mais elles participent à l'amélioration de la prise en charge dans les services où elles interviennent. Elles peuvent, comme les réseaux, assurer des formations pour les professionnels des services et établissements dans lesquels elles interviennent. On dénombre 431 EMSP en 2013 (donnée SAE 2013).

#### - Les Réseaux de santé en soins palliatifs

Cette équipe pluri-professionnelle composée le plus souvent de médecins, infirmier(es), psychologues, infirmiers coordonnateurs, assistante sociale et bénévoles, spécialisée en soins palliatifs, mobilise, coordonne et conseille l'ensemble des acteurs sanitaires et sociaux - médecins hospitaliers ou de ville, infirmiers(es), kinésithérapeute, assistantes sociales, psychologues, aides-soignants, aides à domicile, bénévoles, etc. - sur un territoire donné. L'objectif est de permettre aux patients et à leurs proches d'accéder à des soins palliatifs de qualité quel que soit le lieu de leur prise en charge. On dénombre 77 réseaux de soins palliatifs recensés (donnée SAE 2013).

#### - Les équipes ressources régionales en soins palliatifs pédiatriques (ERRSPP)

Les ERRSPP sont des équipes multidisciplinaires et pluri-professionnelles rattachées à des établissements de santé. A l'instar des Équipes mobiles de soins palliatifs, les ERRSPP exercent un rôle de conseil et de soutien auprès des équipes soignantes. Elles apportent leur expertise dans la gestion des symptômes et dans les prises en charge des nouveau-nés, enfants, adolescents et de leurs proches. On dénombre 21 équipes régionales dédiées (donnée fédération des équipes ressources régionales en soins palliatifs pédiatriques 2016).

#### - Les établissements d'hospitalisation à domicile (HAD)

Selon la circulaire DH/EO2/2000 du 30 mai 2000, l'hospitalisation à domicile concerne des malades atteints de pathologies graves, aiguës ou chroniques, évolutives et/ou instables. L'HAD intervient au sein de tout domicile: appartement, maison et autres lieux de vie. On dénombre 311 équipes d'HAD (donnée de l'observatoire national de la fin de vie rapport d'étude 2015)

### - Les appartements de coordination thérapeutiques (ACT)

Les ACT hébergent à titre temporaire des personnes majeures atteintes d'une pathologie chronique lourde et évolutive, en situation de précarité. Ce dispositif peut aussi accompagner la fin de vie en s'appuyant sur les ressources en liens palliatif du lieu d'implantation.

**Pour trouver une structure, il existe un répertoire mis en ligne par la SFAP :**

<http://www.sfap.org/annuaire>

### **L'allocation journalière d'accompagnement d'une personne en fin de vie (AJAP)**

Cette allocation journalière est versée pendant 21 jours à un proche interrompant son activité professionnelle pour accompagner à domicile la personne en fin de vie. Son montant est de 55,37 € par jour. Ce proche peut être un ascendant ou un descendant, un frère ou une sœur, une personne vivant au même domicile (conjoint, concubin, partenaire lié par un Pacs...) ou une personne l'ayant désigné comme personne de confiance.

## **Prendre en compte et anticiper le vieillissement des PVVIH**

Pour les PVVIH suivies en 2015, l'âge médian est de 49,7 ans, 49 % ont plus de 50 ans et 16 % ont plus de 60 ans, ce qui est en nette augmentation par rapport à 2011 (35 % et 11 % respectivement). Parmi les nouvelles personnes prises en charge pour le VIH entre 2013 et 2015, 16 % ont plus de 50 ans, dont 4,6 % ont plus de 60 ans (*Cf. chapitre « Epidémiologie »*). Afin de préserver des conditions de vie décentes aux PVVIH vieillissantes, les informations sur les droits lors du passage à la retraite et sur les dispositifs de ressources et d'hébergement doivent être abordés et anticipés lors du suivi médico-social, pour préparer au mieux l'avancée en âge.

### **Anticiper le passage à la retraite**

Il est important que les PVVIH anticipent le calcul de leurs droits aux différents régimes de retraite et caisses complémentaires, en étant aidé par un conseiller retraite. Tout assuré en activité ou non, âgé de 45 ans ou plus et ayant acquis des droits dans un régime obligatoire français peut bénéficier d'un entretien information retraite [63] qui permet un examen approfondi de la carrière individuelle, la mise à jour du compte individuel (service militaire, enfants, période de chômage), la simulation de calculs de retraite à différents moments et selon différents scénarios (taux plein, surcote, retraite progressive, etc.), les différents dispositifs de prolongation d'activité qui permettent d'améliorer le montant de la future retraite et l'examen de l'estimation indicative globale de la future pension de retraite.

Concernant l'âge de départ à la retraite (hors régimes spéciaux), il est de 62 ans pour les PVVIH en invalidité ou bénéficiant de l'AAH sans activité avec le taux plein. Depuis le 1er janvier 2017 les bénéficiaires de l'AAH ayant un taux d'incapacité supérieur ou égal à 80 % peuvent continuer à percevoir l'AAH et la Majoration Vie Autonomie (MVA) [64]. La retraite est possible à partir de 62 ans pour les salariés si les conditions de trimestres sont remplies sans subir de décote de leur taux. Les carrières hachées et les recours aux différents dispositifs palliant la perte de ressources peuvent accorder des droits, mais à condition de pouvoir fournir les documents de ces périodes, ce qui peut poser des problèmes concernant les périodes de chômage, de maladie, les organismes n'ayant le plus souvent trace des documents que des 3 aux 10 dernières années.

La paupérisation des PVVIH vieillissantes, est et sera une réalité car la grande majorité ne pourra prétendre qu'à l'allocation de solidarité aux personnes âgées (ASPA) qui est en dessous du seuil de pauvreté. C'est le cas en particulier pour les PVVIH ayant été bénéficiaires du RMI/RSA ou AAH en raison de la non validation de trimestres pendant les périodes concernées, pour celles en invalidité n'ayant pas pu faire valoir leurs droits par manque de documents mais aussi mécaniquement (les Pensions Invalidité sont calculées sur les 10 meilleures années, mais pour la retraite, ce sont les 25 meilleures années), pour les PVVIH les plus vulnérables (migrants, usagers ou ex-usagers de drogues, travailleurs du sexe, etc.).

Il est à noter que les couples mariés de même sexe peuvent désormais prétendre à une pension de réversion lors du décès du conjoint dans les mêmes conditions que pour les couples hétérosexuels en fonction des pratiques des différents régimes et complémentaires.

L'anticipation du calcul des droits aux différents régimes doit être préparée en amont le plus tôt possible, Act Up-Paris a édité une brochure sur le sujet de la retraite [65].

## Relever les nouveaux défis : maintien à domicile, maisons de retraite, EHPAD

Des enquêtes associatives [66] et un rapport de la DGS [67] révèlent un des futurs défis de la lutte contre le VIH/Sida à savoir la formation des personnels des maisons de retraites et Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) sur l'accueil des PVVIH en institution, pour lutter contre les peurs et les discriminations, dues au statut sérologique et à l'orientation sexuelle.

L'accès des PVVIH aux maisons de retraite est rare car leur coût est prohibitif pour tous ceux dont les ressources sont limitées. La maladie a contraint beaucoup de PVVIH à mettre entre parenthèses leur carrière, et donc leurs cotisations à l'assurance vieillesse.

Il reste très difficile de trouver une place en EHPAD dans le contexte du VIH, qui peut dresser deux obstacles particuliers à l'admission en établissement : d'une part, « le coût élevé des traitements », du moins dans les EHPAD ayant opté pour le forfait soins pour le financement des médicaments, et d'autre part, les peurs que suscitent encore le virus. Une discrimination supplémentaire peut survenir pour les hommes homosexuels, qui sont davantage représentés parmi les PVVIH de plus de 60 ans (38 % en 2013).

L'isolement social constitue une réalité et une inquiétude forte en particulier pour les PVVIH sans enfants, veufs, immigrés ou homosexuels. Il convient de promouvoir l'information sur les dispositifs de ressources et d'hébergement afin d'anticiper au mieux l'avancée en âge, de soutenir les dispositifs innovants de maintien à domicile et d'hébergement susceptibles de répondre aux besoins en s'appuyant sur les dispositifs existant (adaptation du logement, aides ménagères, portage de repas, PCH).

L'adaptation de la circulaire DGS/DS N°1996 relative à « l'aide à domicile aux patients atteints par le VIH/Sida » aux séniors pourrait être judicieuse [68].

Le rapport sur la politique du médicament en EHPAD publié en décembre 2013 recommandait un statut particulier pour les traitements onéreux [69]. En effet deux systèmes de gestion existent, soit l'enveloppe partielle où le coût des médicaments est réglé via la carte vitale du patient, soit l'enveloppe globale, l'institution recevant un montant fixe par patient pour couvrir toutes les prescriptions ; la moyenne étant de 890 € annuels par patient. Une PVVIH ne peut que faire augmenter les dépenses liées aux ARV et cela peut être un frein à l'admission comme l'indiquait le rapport de la DGS.

Par ailleurs, le renforcement de la formation des médecins sur le suivi des personnes âgées séropositives et les risques liés à la polymédication est un enjeu à anticiper dès aujourd'hui.

### L'approvisionnement en médicaments en EHPAD

Pour l'organisation du circuit du médicament, les établissements peuvent être ou non dotés d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), soit propre à l'EHPAD, soit extérieure (en ES, GCS ou Groupement de Coopération Sanitaire). La majorité des EHPAD (71,3 %) s'approvisionne auprès d'une ou plusieurs pharmacies d'officine. Seulement 28,7 % des EHPAD disposent d'une PUI.

Les modalités de financement des médicaments sont variables selon les EHPAD.

- Dans les EHPAD à tarif partiel non dotés d'une PUI, les médicaments sont financés sur l'enveloppe des soins de ville et remboursés aux résidents dans le cadre du droit commun.
- Dans les EHPAD dotés d'une PUI, les médicaments sont pris en compte et intégrés dans la dotation soins (soit au tarif partiel, soit au tarif global). La PUI délivre les médicaments et les dispositifs médicaux prescrits par chaque médecin traitant. Mais les professionnels signalent la difficulté des EHPAD avec PUI à se faire rembourser par l'Assurance maladie les traitements très onéreux (chimiothérapies, DMLA, trithérapies ARV...) [70]. Ceci peut les amener à refuser l'entrée des personnes bénéficiant de ces traitements. Ces mêmes patients peuvent être pris en charge chez eux ou dans des EHPAD sans PUI.

Les incertitudes quant aux solutions d'hébergement face à la perte d'autonomie se posent avec d'autant plus d'acuité que le rapport DGS a pu relever des situations de discrimination dans l'entrée en EHPAD.

Afin de préserver des conditions de vie dignes aux PVVIH vieillissantes, il convient de promouvoir l'information sur les dispositifs de ressources et d'hébergement afin d'anticiper au mieux l'avancée en âge et soutenir les dispositifs innovants de maintien à domicile et d'hébergement susceptibles de répondre aux besoins.

**Des pistes d'action ont été identifiées suite à un travail collectif piloté par Aides [71] :**

- Anticiper, maintenir et réinventer du lien social : il faut que les personnes se saisissent de la problématique de l'isolement avec le vieillissement et s'investissent en développant des solidarités.
- Inciter les professionnels de la santé (dont les infectiologues) à parler de sexualité.
- Améliorer l'information sur les ressources
- Favoriser la transparence et la mise en réseau
- Faire le lien entre le médical et le social
- Améliorer l'écoute et la prise en compte des changements associés au vieillissement
- Améliorer la coordination entre les médecins spécialistes du VIH et les autres spécialistes, principalement ceux du vieillissement et des maladies liées à l'âge
- Promouvoir une médecine préventive personnalisée pour anticiper un bien-vieillir VIH (plans personnalisés de santé pour les PVVIH vieillissantes incluant les questions préventives).

Le rôle des associations apparaît comme déterminant pour maintenir le lien social dans un tel contexte ; l'association GreyPride s'est constituée à l'automne 2016 pour s'emparer de cette problématique, travaille sur des modules de formation et envisage l'expérimentation de colocations chez les seniors LGBT.

Un des futurs défis de la lutte contre le VIH/Sida sera la formation des personnels des maisons de retraite et EHPAD sur l'accueil des PVVIH en institution pour lutter contre les peurs et les discriminations dues au statut sérologique et à l'orientation sexuelle. Les modalités de financement des médicaments, variables selon les EHPAD, doivent être harmonisées et ne plus être un frein à l'admission des PVVIH.

## **Vulnérabilité et populations clés**

Certaines populations minoritaires sont particulièrement surreprésentées parmi les PVVIH. Elles sont de fait à risque d'être exclues des soins en raison de leurs situations de précarité légale ou administrative. Leur santé et leur insertion sociale pourraient être améliorées par des mesures générales garantissant leurs droits fondamentaux et par des mesures spécifiques. Ces mesures sont en grande partie du champ réglementaire ou requièrent des ressources et relèvent donc des pouvoirs publics. Plusieurs recommandations ont été émises par des institutions telles que le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) ou la Haute Autorité de santé (HAS). Elles ne sont pas mises en œuvre et le groupe d'experts rappelle donc ces éléments de contexte qui pénalisent particulièrement les PVVIH.

### **Personnes étrangères**

Les migrants/étrangers en séjour précaire sont confrontés à des difficultés spécifiques liées à leur statut administratif et à leurs conditions de vie en France. Leur accès à la protection sociale est limité par des exigences de « régularité du séjour » et/ou d'ancienneté de présence en France [72].

Les recommandations du groupe de travail sur l'accès aux soins de la Conférence nationale sur la pauvreté émis en janvier 2013 [73] rappellent notamment aux pouvoirs publics la nécessité :

- de réduire les délais d'obtention de l'AME ;
- en ce qui concerne les Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS), conformément à la loi, de prendre en charge toute personne démunie, notamment au cours des 3 premiers mois de présence en France ;
- de généraliser le recours à l'interprétariat professionnel par des financements spécifiques afin de permettre l'accès aux soins médico-psychologiques, ainsi que de développer des programmes d'éducation thérapeutique et d'éducation à la santé ; la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (Article 90) vise à améliorer l'accès aux droits, à la prévention et aux soins des personnes éloignées des systèmes de prévention et de soins, en prenant en compte leurs spécificités ;
- de maintenir l'accès au droit au séjour pour soins pour les étrangers porteurs du VIH originaires d'un pays à faibles ressources, l'accès aux soins n'étant dans la majorité des cas pas assuré de manière effective et équivalente à celui dont la personne atteinte pourra bénéficier en France ; de mettre en place un observatoire des décisions qui seront prises suite au transfert de la compétence de l'évaluation du droit au séjours pour soins à l'Office Français pour l'Immigration et l'Intégration (OFII) ; de rendre public les critères d'évaluation des dossiers et d'établir un dialogue entre les médecins chargés d'évaluer les dossiers des étrangers malades et les réseaux associatifs et de professionnels impliqués dans l'accompagnement de ces derniers [74] ;

L'Observatoire du droit à la santé des étrangers (ODSE) [75] à travers ses associations membres

rapporte les refus de régularisation pour raison médicale qui touchent des personnes infectées par le VIH, pourtant issues de pays où l'accès aux soins n'est pas garanti et ce malgré l'arrêté du 5 janvier 2017 qui reprend les recommandations de l'instruction de la DGS /MC1/R12/2011/417 du 10 novembre 2011, stipulant : « Dans l'ensemble des pays en développement, il n'est pas encore possible de considérer que les personnes séropositives peuvent avoir accès aux traitements antirétroviraux ni à la prise en charge médicale nécessaire pour tous les porteurs d'une infection par le VIH dès le diagnostic ».

Un document précisant les démarches préfectorales et l'accès aux droits depuis le 1er janvier 2017 à l'intention des étrangers malades résidant en France et des personnes les accompagnant est diffusé par l'ODSE [76].

## **Droit au séjour pour raisons médicales**

### *La loi et les principaux textes de référence*

La loi du 7 mars 2016 sur l'immigration et ses textes d'application ont modifié les conditions et procédures pour l'admission au séjour la protection contre l'expulsion des personnes étrangères gravement malades résidant en France.

L'Article L313-11 11° du Ceseda (Code du séjour des étrangers et demandeurs d'asile), entré en vigueur le 1er janvier 2017, indique que « Sauf si sa présence constitue une menace pour l'ordre public, la carte de séjour temporaire portant la mention "vie privée et familiale" est délivrée de plein droit. »

Par ailleurs, l'évaluation médicale de la demande de Droit au séjour pour raisons de santé, a été transférée des médecins de l'ARS vers le service médical de l'Office français de l'immigration et de l'intégration (OFII) : « *La décision de délivrer la carte de séjour est prise par l'autorité administrative après avis d'un collège de médecins du service médical de l'OFII (...). Les médecins de l'office accomplissent cette mission dans le respect des orientations générales fixées par le ministre chargé de la santé. Chaque année, un rapport présente au Parlement l'activité réalisée au titre du présent 11° par le service médical de l'OFII ainsi que les données générales en matière de santé publique recueillies dans ce cadre* ».

### *Sur le plan médical*

La personne doit ainsi remplir les deux conditions médicales suivantes :

- risquer des conséquences graves pour sa santé en cas de défaut de prise en charge médicale, ce qui est bien sûr le cas chez toutes les personnes infectées par le VIH ;
- risquer de ne pas effectivement bénéficier de cette prise en charge dans son pays d'origine.

L'arrêté du ministère de la santé du 5 janvier 2017 rappelle que les principes de déontologie médicale s'appliquent à tous les médecins, dont ceux de l'OFII :

- les principes de protection de la santé et de continuité des soins ;
- l'indépendance des médecins vis-à-vis des autorités non médicales, dans l'établissement de leurs rapports et avis médicaux ;
- la préservation du secret médical [77].

Ce même arrêté précise que l'offre de soin s'apprécie « *au regard de l'existence de structures, d'équipements, de médicaments et de dispositifs médicaux, ainsi que de personnels compétents nécessaires pour assurer une prise en charge appropriée de l'affection en cause* ». Il ne s'agit donc pas seulement de l'accessibilité du traitement médicamenteux.

### *Sur le plan des démarches à suivre.*

La présentation en préfecture :

Attention, en cas de mesure d'éloignement prononcée dans le passé (obligation de quitter le territoire, interdiction de retour sur le territoire français, arrêté d'expulsion, etc), des précautions peuvent être nécessaires. La présentation d'une nouvelle demande d'admission au séjour nécessite alors souvent les conseils d'une association/d'un avocat spécialisé.

Il est crucial de préserver le secret médical, l'arrêté du ministère de la santé du 5 janvier 2017 rappelle que les agents préfectoraux « *ne peuvent faire état d'informations médicales concernant un étranger que celui a, de lui-même, communiquées, que dans le cadre d'une procédure contentieuse* ».

La personne doit se présenter physiquement au guichet ou, pour certaines préfectures, envoyer les pièces justificatives par courrier.

Des exigences abusives des préfectures sont à souligner, comme la demande de présentation d'un passeport en cours de validité, une résidence d'au moins un an en France, un certificat médical non



descriptif, ou encore le refus de considérer une domiciliation de droit commun auprès d'un centre communal d'action sociale ou d'une association agréée.

Une fois le dossier complet, une enveloppe et un modèle daté de certificat médical est remis à l'étranger qui doit le faire remplir par le médecin qui le suit habituellement soit en pratique son médecin traitant, un praticien hospitalier ou un médecin des PASS en l'absence de suivi antérieur et de couverture maladie (plus d'exigence de médecin agréé ou de praticien hospitalier) et inscrit au conseil de l'ordre. Il est recommandé de conserver une copie du certificat médical et de l'envoyer par lettre recommandée avec accusé de réception.

Le médecin de l'OFII peut solliciter des pièces complémentaires auprès du médecin à l'origine du rapport, mais il doit en informer le patient. Le médecin de l'OFII peut convoquer le patient en particulier pour contrôler son identité ou pour faire procéder à des examens complémentaires. Les convocations semblent communes en ce qui concerne les personnes vivant avec le VIH ou une hépatite virale chronique dans la finalité de vérifier à l'aide d'une prise de sang la véracité de leur infection chronique. La personne doit répondre dans un délai de 15 jours à cette convocation, sinon le médecin de l'OFII établit son rapport au vu des éléments dont il dispose et indique que la personne n'a pas répondu. Ce n'est, de façon contestable, que lorsque le médecin de l'OFII transmet son rapport au collègue des médecins de l'OFII, que le préfet doit remettre un récépissé de demande de titre de séjour. Ce dernier contrôle rajouté à la durée prolongée de traitement des dossiers entraîne des ruptures de droit au séjour pour les PVVIH bénéficiant de ce dernier et qui n'obtiennent un récépissé de demande de renouvellement que plusieurs mois après la fin de leur précédent titre de séjour. Ces ruptures entraînent des ruptures de droit aux prestations sociales, parfois la perte de leur emploi et précarisent des PVVIH déjà fragilisés par un droit au séjour précaire.

Le collège des médecins de l'OFII peut également convoquer le patient. La personne malade peut alors être assistée de son médecin et d'un interprète. L'avis doit être rendu dans un délai de 3 mois à compter de la transmission du certificat médical au médecin de l'OFII. Ces délais ne sont pas respectés à ce jour.

L'admission au séjour pour raison médicale se traduit par l'obtention d'une carte de séjour temporaire mention « vie privée et familiale » ou d'une autorisation provisoire de séjour si la personne a sa résidence en France depuis moins d'un an. Tout rejet de demande de séjour pour raison médicale peut-être annulé par un juge.

Il est pertinent d'informer le préfet de tous les éléments non médicaux favorables à l'admission au séjour du demandeur, puisqu'une décision d'admission au séjour peut être motivée en plus de l'article L.313-11 11° par un autre titre (vie privée et familiale protégée par l'article L.313-11 7° du Ceseda par exemple).

La continuité des droits notamment au regard du séjour doit être assurée, ainsi que la délivrance d'un récépissé de renouvellement de titre de séjour dès l'enregistrement de la demande en préfecture.

Le service médical de l'OFII devrait évaluer la durée prévisible des soins en France à l'aune des thérapeutiques actuelles, et rendre des accords valables plusieurs années afin que les PVVIH puissent bénéficier de manière systématique de la durée maximale de la carte de séjour pluriannuelle (4 ans).

### ***Bilan de santé à l'arrivée***

Un bilan gratuit de santé physique et psychique devrait être proposé aux migrants (notamment en situation de précarité), librement consenti hors de toute procédure de médecine de contrôle, intégralement pris en charge indépendamment de leur statut administratif. Ce bilan de santé doit intégrer la prise en charge d'une éventuelle demande de soins, le dépistage du VIH, des hépatites, des IST et de la tuberculose mais aussi de la souffrance psychique, du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance rénale, des parasitoses digestives, des cancers, du surpoids, et proposer un rattrapage vaccinal. Il s'étalera sur plusieurs consultations pour permettre d'aborder en confiance les questions de prévention, de promotion de la santé sexuelle et la détection de la vulnérabilité sexuelle et des violences. Il devrait être proposé dans toutes les structures prenant en charge des migrants primo-arrivants, qui doivent être en mesure de proposer ou de coordonner une approche globale (PASS, médecins libéraux, centre de santé, centre d'examen de santé de la CPAM, consultations associatives d'accès aux soins, CeGIDD, centres de vaccination polyvalents, CLAT, services de PMI, CPEF, réseaux de santé, services hospitaliers, services de gynécologie-obstétrique,...). L'action sera mise en œuvre avec l'aide de médiateurs en santé faisant le lien entre les populations cibles et l'offre de santé. Dans l'idéal, ces structures seront aussi en capacité de répondre à une éventuelle demande médicale simple seules ou en lien avec les structures existantes (prise en charge d'une douleur, diagnostic d'une grossesse, etc.).



Il sera également prévu d'organiser en amont le parcours de soins pour que les découvertes de pathologies puissent être prises en charge rapidement indépendamment du statut administratif et de la couverture maladie des personnes dépistées. En particulier, permettre l'accès à des consultations spécialisées rapides en médecine générale, maladies infectieuses, hépatologie, néphrologie, diabétologie, psychiatrie, gynécologie, etc.

### **Médiation et interprétariat en santé**

La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 reconnaît la place et le rôle de la médiation en santé et de l'interprétariat en santé, qui vise à améliorer l'accès aux droits, à la prévention et aux soins des personnes éloignées des systèmes de prévention et de soins, en prenant en compte leurs spécificités [78]. La médiation en santé a d'abord été portée par des partenariats expérimentaux entre des associations et la DGS pour répondre à des besoins de santé publique spécifiques à certaines populations comme le dépistage et la prévention de l'infection à VIH chez les populations migrantes. Au-delà des compétences psycho-sociales dans la formation des médiateur-trices en santé, le VIH comme les principales maladies chroniques, les déterminants de santé, les facteurs de non recours aux soins et à la prévention, seront des éléments clés dans les formations en médiation en santé. Un référentiel de compétences, de formation et de bonnes pratiques définissant et encadrant les modalités d'intervention des acteurs a été élaboré par la HAS. Il convient de soutenir le recours aux médiateurs et médiatrices en santé, particulièrement pour les populations les plus éloignées des soins, de la prévention et des recours aux droits.

L'utilisation de l'interprétariat en santé par téléphone ou avec un interprète physique correspond aux bonnes pratiques lorsque l'on prend en charge une personne non francophone. Son utilisation est actuellement limitée à cause de son coût. Chaque structure se doit de prévoir de manière prévisionnelle un budget afférent à l'interprétariat professionnel, garant du respect pour les patients non francophones de leur droit à l'information, de leur droit à la confidentialité, et de leur possibilité de recueillir le cas échéant un consentement éclairé.

La reconnaissance dans la loi de santé de l'utilité de l'interprétariat en santé devrait faciliter sa pratique, sous condition de prise en charge par les pouvoirs publics.

La mise en place de formations en médiation en santé favoriserait le recours à la médiation en santé et l'attribution de moyens dédiés permettant la création de postes de médiateurs en santé sur tout le territoire permettrait « d'aller vers » les populations les plus éloignées des soins, de la prévention et des recours aux droits.

Un dispositif public d'interprétariat médico-social professionnel pour les publics non francophones, accessible à tous les acteurs médico-sociaux, en lui attribuant un financement pérenne, permettrait une meilleure information, un meilleur accès aux soins médico-psychologiques et un maintien effectif dans un parcours de santé.

### **Femmes enceintes en situation de précarité**

La prise en charge et l'accompagnement des femmes vivant avec le VIH enceintes en situation de précarité ou de vulnérabilité doivent être pluridisciplinaires et inconditionnels. La grossesse en situation de précarité est une urgence médicale. Les situations de précarité en période périnatale se traduisent par un recours au système de santé plus rare et plus tardif, qui ne résulte pas du choix des femmes, mais de leurs difficultés et d'un déficit d'information.

Quelles que soient la situation administrative et sociale de la FVVIH (situation régulière ou irrégulière, avec couverture médicale ou aucune, sans déclaration de grossesse, sans suivi ou une déclaration tardive de grossesse avec suivi irrégulier, rupture ou absence d'hébergement, addiction...), il existe différents dispositifs afin de l'aider à assurer un suivi de la grossesse, un accompagnement et une prise en charge de droit commun, de façon à prévenir les effets néfastes pour sa santé et celle de son enfant et la transmission materno-fœtale du VIH.

Pour les FVVIH en situation irrégulière enceintes, une PASS [79] doit être en mesure de :

- orienter une future mère vers les professionnels adéquats ;
- résoudre les questions d'accès à une couverture sociale ;
- donner un accès direct à une prise en charge spécialisée, des examens, des médicaments, mais aussi des services spécialisés (médiation et interprétariat) ;
- accompagner la personne dans son suivi de grossesse.

Ces dernières peuvent bénéficier de l'Aide médicale de l'Etat (AME), qui assure également un objectif de santé publique en permettant la prise en charge de mesures de prévention et de lutte contre les maladies transmissibles.

Les personnes majeures qui ne peuvent bénéficier de l'AME (si les conditions de résidence ou de ressources ne sont pas remplies) peuvent être prises en charge par le fonds pour les soins urgents et vitaux (FSUV) [80]. Par le FSUV, sont pris en charge, les soins urgents dont l'absence entraînerait une atteinte du pronostic vital ou une altération de l'état de santé grave et durable pour la personne ou l'enfant à naître. Les maladies infectieuses transmissibles telles que le VIH et la tuberculose relèvent systématiquement des soins urgents quand elles ne peuvent pas être prises en charge avec une couverture maladie

Les examens de prévention réalisés durant la grossesse et les frais inhérents à l'accouchement sont pris en charge dans ce cadre (examens mentionnés aux articles L. 2122-1 et suivants du code de la santé publique ainsi que les soins à la femme enceinte et au nouveau-né, sous réserve que les actes soient réalisés au sein d'établissements de santé).

Le réseau solidarité Paris maman (SOLIPAM) Ile-de-France est un réseau de santé en périnatalité pour les femmes enceintes et leurs enfants en situation de grande précarité sur le territoire de santé d'Ile de France. Ses missions sont de faciliter les prises en charge des femmes enceintes et de leurs enfants, en situation de précarité tant sur le plan médical que sur le plan social par un effort de coopération interinstitutionnelle et pluridisciplinaire. Les femmes bénéficient d'un accompagnement personnalisé par une sage-femme et une assistante sociale coordinatrices tout au long de leur prise en charge.

Le réseau Solipam met en place un N° vert d'informations à destination des professionnels et bénévoles pouvant être amenés à rencontrer des femmes enceintes en rupture (ou risque de rupture) d'hébergement : **0 801 801 081**

La Commission nationale de la naissance et de la santé de l'enfant a édité en 2014 un guide pratique [81] « Organisation de la prise en charge et de l'accompagnement des femmes enceintes en situation de précarité ou de vulnérabilité », détaillant les différents dispositifs afin d'aider à assurer un suivi de la grossesse, un accompagnement et une prise en charge de droit commun aux femmes enceintes en situation de précarité et les solutions d'hébergement et d'aides mobilisables dans ces situations. Il n'est pas spécifique au VIH, mais l'inclut.

Compte tenu de la population accueillie (femmes migrantes enceintes, primo-arrivantes ou pas, avec ou sans enfants, au parcours migratoire difficile et à l'état physique et psychique très souvent dégradé), les dispositifs d'accueil, de régularisation et d'hébergement ne sont pas satisfaisants. Les démarches administratives sont souvent longues et incertaines, les préfectures ne prévoyant pas d'accueil prioritaire pour les femmes enceintes.

Ces femmes enceintes en situation de précarité vivent leur maladie dans le secret, de peur d'être rejetées, car elles sont souvent hébergées de façon précaire chez des tiers. Les hébergements proposés en hôtel ne sont pas adaptés, souvent trop petits, sales, sans cuisine, éloignés du lieu de suivi et précaires.

Rares sont les centres maternels qui accueillent réellement les FVVIH tant que leur situation administrative n'est pas régularisée, malgré le fait que la mission de ces centres maternels est « d'accueillir les femmes enceintes et les mères seules avec enfants de moins de 3 ans ayant besoin d'un soutien matériel et psychologique, notamment parce qu'elles sont sans domicile. » (art. L.222-5 du Code de l'Action sociale et des Familles).

Les associations telles que Dessine-moi un mouton, Sol-En-Si et Ikambere sont des acteurs importants dans l'accompagnement des femmes enceintes, de soutien à la parentalité et d'aide à l'autonomie.

Des lieux d'accueil adaptés et pérennes, qui facilitent la prise en charge de la FVVIH enceinte et de ses enfants doivent être mis en place, sur tout le territoire.

## Usagers de drogues

En ce qui concerne l'accès effectif aux soins, les usagers de drogues cumulent les facteurs de vulnérabilité (stigmatisation, état de santé souvent dégradé, vulnérabilités psychologiques et sociales, marginalité avec éloignement du système institutionnel de santé) et sont confrontés à de fréquents refus de soins. À cela s'ajoute leur forte mobilité géographique qui nécessiterait, à chaque changement de département, de renouveler les domiciliations et d'entreprendre des démarches d'ouverture de droits. La situation est particulièrement délicate pour les personnes vivant en zones rurales. La désignation d'un médecin traitant y est souvent difficile et les structures spécialisées telles que les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) ou les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) sont parfois éloignées et donc peu accessibles. Ces différents facteurs conduisent à un éloignement réel du soin, entre rejet et renoncement, particulièrement en ce qui concerne les personnes qui ne sont

pas suivies dans un CSAPA. C'est notamment le cas des personnes pratiquant le « Slam » (l'injection de produits divers de type psychostimulant, principalement des cathinones, dans un contexte sexuel. Le terme est utilisé par des HSH qui ne se reconnaissent pas comme des usagers de drogues et sont donc éloignées aussi bien des CSAPA que des actions de réduction des risques des CAARUD. Cela impose d'inventer ou de renforcer des modalités adaptées d'accueil et d'accompagnement (PES à distance, consultations dédiées, formation des professionnels de l'addictologie en relation avec des sexologues etc.)

L'enjeu est donc d'améliorer l'entrée dans le parcours de santé des UD par une mobilisation des acteurs de première ligne et de soutenir le développement des actions « hors les murs » des CSAPA/CAARUD (présence dans les maisons de santé pluridisciplinaires, consultations avancées, antennes décentralisées, dispositifs mobiles (programmes d'échanges de seringues PES, prescription de TSO), PES à distance, en leur en donnant les moyens financiers.

## Travailleur-ses du sexe

En France, depuis plus d'une quinzaine d'années, le travail du sexe a connu de profondes transformations : arrivée d'une population migrante, souvent précaire, développement de la prostitution occasionnelle ou par Internet. Dans son rapport de 2012, l'Inspection générale des affaires sociales rappelle que le travail du sexe recoupe des réalités très diverses (prostitution de rue ou en indoor, régulière ou occasionnelle, contrainte ou non...), qui rendent difficile l'estimation du nombre des personnes concernées. En 2014, l'Office central pour la répression de la traite des êtres humains (OCRTEH) estimait entre 30 000 et 35 000 le nombre de travailleur-SE-s du sexe en France; Le rapport de l'IGAS souligne, cependant, que le Syndicat du travail sexuel (STRASS), estime à 400 000 le nombre de travailleurs du sexe en France [82].

Si en France, la prostitution n'est pas illégale, le contexte dans lequel s'exerce cette activité l'est, illustrant ainsi toute l'ambiguïté des textes réglementaires en la matière. La loi d'avril 2016 visant à renforcer la lutte contre le système prostitutionnel et à accompagner les travailleurs et travailleuses du sexe, ne déroge pas à ce constat. Si elle abroge le délit de racolage public, qui avait été introduit dans la loi pour la sécurité intérieure de 2003, elle introduit, cependant, l'interdiction d'achat d'actes sexuels et crée un parcours de sortie de la prostitution. Les lois françaises successives n'ont eu de cesse de placer les travailleurs et les travailleuses du sexe à la fois dans un statut de victime, qu'il faut aider, et de coupable, qu'il y a lieu de condamner [83] [84].

Concernant les questions de santé, en janvier 2016, la Haute Autorité de Santé a réalisé un état des lieux des connaissances sur la situation sanitaire et sur les facteurs de vulnérabilité sanitaire des travailleurs du sexe [85]. Elle a montré que « l'activité prostitutionnelle n'est pas en soi un facteur de risque d'infection au VIH/Sida sauf lorsqu'elle est associée à des facteurs de vulnérabilité psychologique, sociale et économique qui limitent la capacité des personnes à résister aux pressions exercées par des clients pour obtenir des pratiques à risques. » Les hommes et les personnes transgenres travailleuses du sexe sont beaucoup plus exposés au risque d'infection au VIH/SIDA par rapport aux femmes travailleuses du sexe. Mais cela est en cohérence avec les différences d'exposition en population générale, entre les femmes, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les personnes transgenres, et non pas lié à un sur-risque lié à l'activité prostitutionnelle.

Or, les liens entre pénalisation [86], discrimination et impacts négatifs sur la santé sont démontrés sans équivoque depuis plusieurs années [87]. Dès 2014, *The Lancet* [88] a montré que les systèmes fondés sur la pénalisation augmentent les facteurs de vulnérabilités psychologique, sociale et économique des travailleurs et travailleuses du sexe. En plus d'un risque accru au VIH et aux IST, les travailleurs et travailleuses du sexe font face à des difficultés dans l'accès à la prévention, aux soins en raison des discriminations et des stigmatisations dont ils font l'objet. Les conclusions de cette étude ont été corroborées et enrichies par une seconde recherche comparative dans 27 pays européens, publiée par la même revue fin janvier 2017 [89]. Cette étude, qui a analysé la corrélation entre les lois sur le travail sexuel et l'incidence du VIH, montre que les 10 pays qui ont des cadres juridiques qui pénalisent le travail du sexe ont une prévalence du VIH 8 fois plus importante (près de 4 %) que les 17 pays où l'achat de services sexuels est légal (près de 0,5 %).

Ainsi, dans l'objectif de documenter l'impact de la loi française sur les conditions d'exercice et de vie des travailleur-ses du sexe, Médecins du Monde a mené avec des associations de santé communautaire et des partenaires [90] une étude qualitative préliminaire auprès des Travailleurs du Sexe [91]. Les résultats montrent, entre autres, que la loi a un impact négatif sur les conditions de travail et de vie des personnes rencontrées : baisse du nombre de clients et inversion du rapport de force établi avec ces derniers du fait de la perte économique qui en découle, avec moins de poids dans la négociation des pratiques et des moyens de prévention. Face à la baisse de revenus, les

personnes interrogées se disent contraintes de prendre des clients qu'elles n'auraient pas acceptés avant. Certains clients imposent plus facilement leurs conditions qui peuvent s'avérer être des pratiques malveillantes ou à risques. Par peur de se faire verbaliser, les clients ont tendance à aller dans des lieux plus isolés (parkings...) ou exigent d'être rejoints dans leur appartement, augmentant ainsi le risque de violences selon les personnes interrogées. Enfin, la loi impacte aussi les conditions de vie des personnes rencontrées, et par suite, leur état de santé. En gagnant moins, les femmes doivent limiter ou prioriser certaines dépenses (soins, alimentation...) et augmenter leur temps de travail.

Face à ce contexte sanitaire, économique et social très précaire, les actions de réduction des risques (RdR) menées auprès des travailleur-ses du sexe sont primordiales. Elles sont, désormais, encadrées par un référentiel national [92]. Celui-ci énumère 17 modalités d'intervention dont l'accueil inconditionnel, personnalisé et confidentiel, la réalisation de dépistages ou l'orientation vers les structures spécialisées de dépistage, notamment les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD). Le référentiel prône une approche de la santé fondée sur ces trois principes : l'absence d'exigence, le non jugement et l'inconditionnalité de l'accompagnement. Les programmes s'inscrivant dans la démarche de RdR visent aussi la reconnaissance de l'expertise profane des personnes concernées et leur participation active et libre pour développer des réponses de santé et pour lutter contre la marginalisation, l'exclusion et les autres formes de violation de droits dont elles peuvent être l'objet. Rappelons que les travailleuses du sexe sont par ailleurs éligibles à la PreP.

Du fait de leur investissement et succès sur le terrain, le rôle privilégié des associations de santé et communautaires doit être consolidé, en donnant aux associations les moyens de se saisir du référentiel de réduction des risques.

Les travailleurs et travailleuses du sexe obtiennent des avancées en termes de protection sociale par leur mobilisation. C'est ainsi qu'ils et elles peuvent, depuis peu, bénéficier de leur propre mutuelle santé et prévoyance qui prend en charge la part complémentaire des frais de santé, des incapacités de travail et invalidité. Pour autant, ces victoires ne doivent pas faire oublier que le cadre légal actuel pose toujours de graves problèmes en termes de liberté individuelle, d'accès aux droits sociaux et du droit à la protection de la santé en raison, notamment, des discriminations, de la stigmatisation, des lacunes dans la prise en charge sanitaire et sociale et des limites dans la politique de réduction des risques et des dommages qu'il produit.

Le conseil national du sida et des hépatites virales, le défenseur des droits, la commission nationale consultative des droits de l'homme ont d'ailleurs exprimé à plusieurs reprises leurs inquiétudes quant aux législations répressives directes ou indirectes qui aggravent la vulnérabilité des travailleurs et travailleuses du sexe.

Le débat sur le travail du sexe demeure biaisé par des considérations politiques, morales et idéologiques qui rendent difficiles l'appréhension de ce fait social et de ses problématiques dans leur complexité. La réponse gagnerait à s'extraire de tout aspect moral et idéologique et amène à repenser l'ensemble du cadre légal.

Les logiques répressives vis-à-vis du travail du sexe et qui vont à l'encontre des enjeux de santé publique doivent être révisées et laisser place à un cadre légal protecteur fondé sur le droit des personnes et la reconnaissance d'un statut de travailleur-ses du sexe.

## **Les personnes transgenres**

Le terme transgenre désigne toute personne dont le sexe biologique de naissance n'est pas conforme à son identité de genre et qui fait un parcours de transition, avec ou sans hormones, avec ou sans chirurgies, vers le genre auquel elle s'identifie. Une femme trans ou MtF (Male to Female) est une personne assignée au regard des normes sociales comme appartenant au genre masculin et qui fait un parcours de transition vers un genre féminin. Un homme trans ou FtM (Female to Male) est une personne assignée à la naissance comme appartenant au genre féminin et qui réalise un parcours de transition vers un genre masculin. Contrairement aux termes de transsexualisme ou de transsexualité, les associations trans utilisent le terme de transidentité pour mettre en évidence la diversité des parcours de transition qui ne passent pas tous par une opération et/ou la prise d'hormones.

### **Caractéristiques médico-sociales des PVVIH transgenres**

Les transgenres représentent 0,3 % des PVVIH suivies en 2015 et 0,5 % des nouvelles personnes prises en charge entre 2013 et 2015 (Données combinées de la Cohorte Aquitaine, ANRS CO3 et de la FHDH, ANRS CO4 ([Cf. chapitre « Epidémiologie »](#))).



Le nombre de découvertes de sérologies positives déclarées chez des personnes transgenres était de 46 sur la période 2012-2015 (données brutes non corrigées), dont 40 sont des transgenres MtF, âgées de 17 à 72 ans (médiane de 34,5 ans) et nées pour la majorité en Amérique du sud, notamment au Brésil (30 %) et au Pérou (20 %). Près des deux tiers des PVVIH transgenres étaient domiciliées en Ile-de-France.

Une étude descriptive menée en 2010 à l'Hôpital Bichat a analysé les réponses à un questionnaire de 100 PVVIH transgenres « Male to Female » ou MtF, d'âge moyen de 38,5 ans et originaires d'Amérique latine pour la majorité (96 %) et les a comparé à celles de 400 PVVIH témoins [93].

Pour les caractéristiques psycho-médico-sociales : Les PVVIH transgenres ne maîtrisaient pas très bien le français, avec en majorité un faible niveau d'études, 80 % étaient sans emploi, 41 % sans domicile fixe, 70 % se prostituaient, avec 80 % de rapports protégés déclarés, une addiction à l'alcool dans 23 % des cas et aux anxiolytiques/somnifères dans 29 % des cas, 23 % ressentaient le besoin d'un suivi psychologique, 26 % avaient des idées suicidaires et 18 % avaient tenté de se suicider. Le sentiment de marginalisation était souvent éprouvé à cause des discriminations ressenties (87 %, dans la recherche de travail, de logement, médecins et soignants) ou de violences subies (77 %).

Sur le plan médico-chirurgical : 96 % des interventions chirurgicales étaient à visée esthétique, seules trois personnes avaient eu une transformation sexuelle totale (vaginoplastie) mais 44 % en avaient le projet, 80 % avaient eu des injections de silicone (joues, poitrine, hanches et fesses), souvent réalisées par des amies, avec des complications dans 59 %, surtout des siliconomes (réactions inflammatoires granulomateuses pouvant conduire à des nécroses) ou des surinfections (érysipèle, cellulite, fasciite), 67 % prenaient des oestro-progestatifs, la majorité en automédication et souvent par voie injectable (27 %).

Concernant l'infection par le VIH : 87 % étaient traitées par des antirétroviraux, 63 % avaient un taux de CD4 > à 500/ml et 91 % une CV < à 500 copies/ml. L'incidence de la syphilis était élevée (51 %), ainsi que celle de la tuberculose (antécédents ou active -28 %). Selon le rapport de la HAS de janvier 2016 « *État de santé des personnes en situation de prostitution et des travailleurs du sexe et facteurs de vulnérabilité sanitaire* », la prévalence de la syphilis chez les personnes transgenres est estimée entre 14 % et 40 % selon les études.

Des problèmes d'observance aux ARV des PVVIH transgenres avaient été rapportés dans une étude américaine, et étaient attribués aux difficultés de compréhension de la transidentité par les médecins, aux difficultés sociales, et à leur volonté de privilégier les hormones aux ARV [94].

Ce n'est pas ce qui est observé dans l'étude de Bichat. Les PVVIH transgenres de cette cohorte rencontraient des difficultés d'ordre médico-psycho-sociales et un fort isolement social car il s'agissait de personnes immigrées avec des difficultés d'intégrations importantes (droit au séjour, langue, logement, travail...). Mais aucune différence sur leur observance et leur équilibre immuno-virologique n'a été constatée par rapport à la population de PVVIH témoins. Ce qui s'expliquerait par une organisation de la communauté transgenre à Paris, le recours aux associations avec un encadrement adapté et une prise en charge globale adaptée au sein du service (médecins hispanophones/lusophones ou traducteurs, service social, ETP, accueil hors RDV, non utilisation du prénom et genre de l'état civil...).

Mieux connaître les interactions des hormones avec les ARV, maximiser la prévention et l'ETP au sein de la population Trans restent des objectifs importants, ainsi que le dépistage de la tuberculose et des IST. Une des limites de cette étude est que quasiment l'ensemble des PVVIH transgenres interrogées étaient d'origine étrangère, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble des transgenres de France.

Il est par ailleurs important de souligner que si un médecin exige « pour raison médicale ou de genre » la chambre à un seul lit pour une personne transgenre qui doit être hospitalisée, cela ne doit pas entraîner de facturation « chambre particulière » envers la personne trans, qui n'a pas demandé cette chambre, mais à qui on l'impose « pour le bien des autres patients ». La chambre particulière ne peut être facturée que si la personne en fait la demande.

### **Renforcer les droits des personnes transgenres**

Les personnes transgenres font partie des populations les plus discriminées, de par leur identité de genre, dans leur accès aux droits et dans leur vie affective et sociale. Dans un rapport de 2014 commandé par le Comité Idaho et le think-tank République et diversité, il a ainsi été mis en évidence que près de 85 % des 281 personnes interrogées affirment avoir souffert d'un acte transphobe. Près de la moitié des répondant-e-s ont également déclaré avoir été confrontés à des propos ou des actes transphobes de la part des institutions publiques, notamment dans le milieu médical pour 65 % d'entre elles [95].

Les rares enquêtes réalisées [96] et le rapport de l'IGAS de 2011 [97] révèlent des difficultés d'accès aux soins pour les personnes trans, en France, ainsi qu'une inadéquation de l'offre de soins au regard des besoins qu'elles expriment, en raison notamment de l'obligation d'une évaluation psychiatrique pour l'accès, avec prise en charge par l'assurance maladie, à l'hormonothérapie et à la chirurgie de réassignation –pour les personnes qui le souhaitent-, de la complexité des traitements d'hormonothérapie et du manque de formation des personnel-le-s médicaux à ce sujet. Les conditions juridiques et sanitaires ne sont pas réunies pour permettre une prise en charge globale et bienveillante des personnes trans [98] Les parcours de soins des personnes trans restent encore trop souvent entravés par des représentations psychiatrisantes d'un autre temps et les difficultés rencontrées par les personnes trans à faire reconnaître administrativement et juridiquement leur identité de genre.

Des avancées dans la reconnaissance juridique sont à noter concernant le changement d'état civil et la lutte contre les discriminations. La loi relative à l'égalité et à la citoyenneté [99] a introduit la notion d'identité de genre dans différentes dispositions pénales réprimant notamment la diffamation ou des discriminations. La loi Justice du 21<sup>e</sup> siècle [100], quant à elle, a simplifié la procédure de changement de prénom en permettant de le changer auprès de l'officier d'état civil de son lieu de résidence ou de son lieu de naissance et non plus auprès du juge aux affaires familiales. Elle a également inscrit dans la loi une nouvelle procédure judiciaire de modification de la mention du sexe à l'état civil. La loi a enfin mis un terme à l'exigence de la preuve du caractère irréversible de la transformation de l'apparence. En d'autres termes, le fait de ne pas avoir subi des traitements médicaux, une opération chirurgicale ou une stérilisation ne peut pas motiver un refus de modification de la mention du sexe.

Néanmoins, ces progrès demeurent insuffisamment protecteurs et ne permettent pas de garantir un accès effectif aux droits sociaux. Les personnes trans se trouvent, en raison du temps des démarches et de leurs complexités, trop souvent dans une situation où leur prénom et leur genre sur leur état civil ne correspondent pas à leur identité sociale ce qui a des impacts directs en matière d'accès au logement, à l'emploi, à l'assurance maladie etc. Ces situations de discrimination sont renforcées pour les personnes trans étrangères qui rencontrent des difficultés supplémentaires en matière de droit au séjour y compris pour soins [101]. Quant au parcours de soins, celui-ci reste suspendu à des protocoles psychiatriques contraignants qui peuvent représenter de véritables barrières à l'entrée dans une prise en charge médicale globale. Celle-ci est, de surcroît, fragilisée par le manque de connaissances sur les effets secondaires des thérapies hormonales, sur les parcours de transition qui ne passent pas tous par des chirurgies de réassignation, par la non prise en charge par l'assurance maladie de plusieurs soins associés à la transition.

L'amélioration des conditions de vie et de santé des personnes trans ne peut que passer par le respect des choix de vies des personnes transgenres et une reconnaissance juridique effective ainsi qu'une simplification des parcours de transition. Garantir le respect des personnes et des droits amène à privilégier l'autodétermination, en matière de changement de prénom et de mention du sexe à l'état civil, tel que recommandé par la résolution 2048 du Conseil de l'Europe et l'avis du Défenseur des Droits [102]. Les conditions de prise en charge du parcours de transition par l'assurance maladie sont à clarifier, à détacher d'un protocole psychiatrique et à étendre aux soins associés. Il convient aussi, pour les personnes transgenres étrangères, de veiller à garantir un droit au séjour pour soins et de s'assurer que l'évaluation médicale ne porte pas seulement sur la prise en charge du VIH, mais prenne également en compte les traitements médicaux et/ou chirurgicaux liés à la transition.

Le libre choix des parcours médicaux sur la base du consentement éclairé ainsi qu'une meilleure prise en charge par l'assurance maladie de l'ensemble des soins liés aux parcours de transition simplifierait l'accès aux soins des transgenres. Une approche pluridisciplinaire associative et institutionnelle et la mise en place d'initiatives reposant sur l'intervention des pairs doivent être promues. Des formations aux spécificités des personnes trans, destinées aux professionnels de santé, du social et du médico-social et l'établissement de consultations spécialisées (gynécologiques, proctologiques, notamment) doivent être instaurées. Le manque de données concernant les spécificités médico-sociales des personnes transgenres incite à réaliser plus d'études auprès de cette population.

### ***Les soins dans les lieux de privation de liberté***

Les personnes détenues présentent des besoins de santé spécifiques en raison de la prévalence élevée de plusieurs pathologies (VIH, VHC, tuberculose, maladies chroniques, addictions, troubles psychiatriques associés dans certains cas à des tentatives de suicide...) et un état de santé dégradé. Les détenus sont fréquemment issus des catégories sociales les plus défavorisées ayant un faible recours au système de santé avant leur incarcération. L'incarcération a elle-même des conséquences



sur la santé des détenus: apparition, aggravation de certaines affections.

La prison est un lieu où le risque infectieux est élevé en raison notamment de la présence de populations particulièrement exposées (usagers de drogues, personnes en situation de précarité, migrants). L'étude Prévacar [103] a permis de préciser que la prévalence du VIH en prison était de 2.0 % [IC 95 % 0.95-4.23], soit deux à quatre fois supérieure à celle de la population générale et celle de l'hépatite C de 4.8% [IC 95 % 3.53-6.50] soit cinq à huit fois supérieure, et ce dans un contexte de promiscuité et de surpopulation. En novembre 2016, les statistiques mensuelles de la population détenue et écrouée du Ministère de la Justice faisaient état de 68550 détenus, dont 13735 sur la Direction Interrégionale de Paris (taux d'occupation: 149,5 %).

Le taux d'occupation dépasse 200 % dans de nombreux établissements [104].

## **Les lieux de privation de liberté**

### *En garde à vue*

Pour éviter les ruptures de soins pendant la garde à vue, un médecin est requis pour attester de l'aptitude au maintien en garde à vue, pour apprécier les soins nécessaires et prescrire, le cas échéant, la poursuite d'un traitement. Cependant, les données de Prévacar confirment les difficultés pour accéder à une consultation médicale : retard d'appel, organisation défaillante de la permanence des soins, rupture de secret médical, interruption de traitements. La HAS a émis des recommandations claires sur la continuité des soins en garde à vue [105], qui ne sont pas toujours respectées.

### *En centre de rétention administrative*

Les 25 centres de rétention administrative (CRA) reçoivent les étrangers sans droit de séjour, sous le coup d'une interdiction de territoire ou d'une procédure d'éloignement, le temps d'organiser leur retour au pays d'origine et de leur permettre d'exercer des démarches de recours [106]. Y sont aussi présents des étrangers entrant sur le territoire, en attente de régularisation de leur situation (ex : demandeurs d'asile). En 2011, 50 000 personnes y ont été placées, la durée moyenne de séjour était de dix jours. La prise en charge sanitaire dans les CRA repose sur une convention entre le préfet et un établissement de santé de proximité qui met à disposition du centre les ressources humaines et matérielles nécessaires. Les PASS peuvent être partie prenante de cette prise en charge. Les dispositions prévues par le Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA) en faveur des étrangers malades s'y appliquent [107].

### *En établissement pénitentiaire*

Les personnes détenues peuvent bénéficier d'une prise en charge sanitaire et sociale à travers l'intervention de divers professionnels issus des dispositifs ambulatoires de soins somatiques (Unité Sanitaire ou US), psychiatriques (Service Médico Psychologique Régional ou SMPR) et des dispositifs spécialisés en addictologie (CSAPA interne, CSAPA référent, CAARUD, associations d'entraide, etc).

## **Accès aux droits**

La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale a posé les principes d'équivalence des soins entre milieu carcéral et milieu ouvert et du transfert de la prise en charge sanitaire des personnes détenues au ministère de la Santé. Cette loi a notamment fixé trois principes fondamentaux

-L'affiliation obligatoire des personnes détenues, dès leur incarcération, au régime général de l'Assurance maladie.

-La mise en place au sein de chaque établissement pénitentiaire d'une unité de consultations et de soins ambulatoires (UCSA), unité hospitalière rattachée à un établissement de santé de référence ;

-Le versement par le ministère de la Justice des cotisations sociales de ces personnes à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale (ACOSS) [108].

La coordination entre les différents services et acteurs intervenant en détention (US, Services pénitentiaires d'insertion et de probation, et les associations) doit être améliorée pour préparer la sortie dès l'entrée en détention. Il est également important, dans les établissements pénitentiaires, de faciliter l'accès à des structures extérieures de soutien médico-social (CAF, CPAM, services de domiciliation...) pour réaliser le diagnostic de chaque situation, anticiper la sortie et réinitialiser les droits sociaux (affiliation à l'Assurance maladie, CMU-C, ALD, RSA). Certaines dispositions de la loi pénitentiaire rendent possible la domiciliation des personnes incarcérées à leur établissement pénitentiaire. Certains établissements ont établi des conventions qui permettent à des agents de la CPAM d'intervenir directement auprès des assurés sociaux. La préparation à la sortie débutée en

détention peut être poursuivie à la CPAM une fois la personne libérée par exemple dans le cadre de consultations post-pénales organisées dans certaines régions. Ces conventions avec la CPAM mériteraient d'être généralisées à l'ensemble du territoire.

De très rares services sociaux hospitaliers ou permanences d'accès aux soins de santé (PASS) interviennent en détention, pour procéder à la réactivation des droits sociaux et continuer de traiter le dossier, au sein de l'hôpital de rattachement, une fois la personne libérée. Un recensement de ces initiatives reste à faire afin de les évaluer et de réfléchir à l'intérêt d'une généralisation à l'ensemble des prisons françaises. Il faut néanmoins rester vigilant sur le fait que les détenus doivent avoir directement accès au droit commun à leur sortie. L'existence de dispositifs spécifiques tels les PASS ne doit pas justifier une carence d'ouverture de droits et d'accès aux soins prévus par la loi.

**Des difficultés particulières sont à souligner :**

- L'élaboration et le renouvellement des protocoles d'ALD ne sont pas initiés du fait de la couverture sociale « complète » pendant l'incarcération et les droits sociaux (CMU-C, RSA, AME...) interrompus pendant l'incarcération, ne sont pas rouverts automatiquement à la sortie.
- L'accès aux soins de ville en cas de permission de sortie ou d'aménagement de peine (dont on peut prévoir une augmentation avec la loi pénitentiaire) pose également un problème : dispense d'avance de frais, ticket modérateur.

## **Accès aux soins**

### *Dépistage*

Un recueil d'information concernant l'offre de soins et de dépistage relative à l'infection par le VIH et aux hépatites a été effectué lors d'une enquête exhaustive auprès de la totalité des 168 unités sanitaires (US) en 2010 (Prévacar). Les résultats de cette enquête montrent que 95 % des US déclarent proposer systématiquement le dépistage des trois virus (VIH, VHC et VHB) à l'entrée en détention. Cependant, cette proposition n'est renouvelée que pour la moitié des établissements (52 % pour le VIH et 51 % pour les hépatites), en cas de refus du test à l'arrivée. L'offre de renouvellement de dépistage est très hétérogène sur le territoire : dans certaines régions, 100 % des établissements proposent un nouveau dépistage et aucun dans d'autres. Dans cette enquête, un CDAG était présent dans 1/3 des établissements pénitentiaires. Il était plus fréquent en maison d'arrêt (40 %) que dans les autres types d'établissements (18,5 %). La communication des résultats à l'unité sanitaire, après accord du patient, n'était effective que dans 66 % des cas. Il n'y a pas de données sur les propositions de renouvellement du dépistage au cours de l'incarcération mais elle est probablement faible (compte tenu des résultats sus cités) alors même que cette stratégie a fait l'objet de plusieurs recommandations institutionnelles.

La mise en place des tests rapides (TROD VIH mais aussi VHC et VHB) pourrait permettre d'augmenter les opportunités de dépistage en conjuguant proposition, réalisation et rendu en un seul contact dans l'unité sanitaire. Cette possibilité permettrait également à des personnes détenues réticentes ou au capital veineux fragile d'accepter un test et d'en avoir le résultat immédiatement. Afin d'augmenter les opportunités de dépistage, une réflexion doit être menée sur la place des autotests en prison. Mieux dépister pour identifier les personnes porteuses du VIH ou d'une hépatite virale chronique et leur proposer rapidement de les mettre sous traitement antiviral dans une optique de réduction des risques infectieux est un objectif majeur de santé publique.

Il est important que les unités sanitaires permettent aux structures médico-sociales ou associatives habilitées à réaliser des TROD en prison. La mise en place des centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) pourrait par ailleurs permettre à ces structures, en complément et en lien avec l'Unité sanitaire, de s'investir sur le dépistage du VIH et des hépatites virales en prison.

### *Prévention et Réduction des risques (RdR)*

Les pratiques à risques liées à l'usage de drogues ou aux pratiques sexuelles sont encore plus clandestines qu'en milieu libre. En ce qui concerne les actions de prévention et plus particulièrement les actions d'éducation à la santé, l'enquête coordonnée par l'Inpes en 2012 en milieu pénitentiaire [109] montre que, sur 344 actions recensées, 24,4 % concernent les addictions et 17,7 % les infections virales (VIH, hépatites et IST). Il faut signaler le rôle important des structures associatives dans la promotion de la santé en milieu carcéral particulièrement dans le domaine du VIH et des hépatites. Les unités sanitaires doivent faciliter leurs actions au sein de la prison. Une grande majorité des équipes (96 %) déclare proposer la vaccination contre l'hépatite B, le vaccin étant fourni par l'hôpital de rattachement dans 97 % des cas. Mais ces données ne préjugent pas du nombre de personnes réellement vaccinées [110].

Les outils de RdR prévus réglementairement, sont inégalement disponibles et peu accessibles,

malgré les recommandations de l'OMS [111], les préconisations de l'audition publique sur la RdRD (7-8 avril 2016), et les dogmes législatifs qui posent le principe d'une égalité d'accès de soins et de prévention entre population captive et population libre ne sont pas respectés. Depuis la réforme introduite par la loi du 18 janvier 1994, les personnes détenues sont censées bénéficier d'une prise en charge sanitaire identique à celle proposée à l'ensemble de la population.

Beaucoup d'outils de RDR et notamment les programmes d'échange de seringues, qui ont démontré leur efficacité auprès des usagers de drogues injectables ne sont pas disponibles en prison, malgré les prévalences élevées du VIH et des hépatites et les innombrables pratiques à risque. La loi de santé du 26 janvier 2016 réaffirme la mise en place de la réduction des risques et notamment la possibilité de programmes d'échanges de seringues en prison dont les modalités de délivrance doivent être fixées par décret en Conseil d'Etat. Plusieurs pays européens ont mis en place ces programmes en prison depuis plusieurs années (Espagne, Suisse, Luxembourg, Roumanie,...) en s'inspirant des recommandations de l'UNODC, de l'OMS et de l'ONUSIDA. La France tarde à franchir le pas, malgré l'avis de tous les experts dans le domaine, d'instances qualifiées (INSERM [112], Conseil national du sida [113]), les recommandations du Groupe de travail Santé/Justice sur la question, et les demandes répétées des associations et des professionnels de santé.

Selon l'enquête Prévacar, 100 % des établissements déclaraient avoir accès à au moins un des deux types de traitement substitutif aux opiacés (TSO : buprénorphine et méthadone), mais il persistait des sites n'offrant pas le choix entre ces deux molécules, contrairement aux recommandations, et seulement 55 % des établissements avaient mis en place une procédure formalisée permettant la continuité des soins à la sortie en ce qui concerne les TSO.

Le rapport d'évaluation du plan d'actions stratégiques 2010-2014 de novembre 2015 relevait l'amélioration de l'accès aux TSO mais soulignait une insuffisance de réévaluation des posologies, des durées de traitement et des modes de dispensation pouvant mettre à mal le secret médical quand elle est quotidienne, sur convocation à une heure dédiée, le motif de la venue à l'US étant alors connu des codétenus comme des personnels non soignants, malgré les recommandations du guide de traitement de substitutions aux opiacés en milieu carcéral [114] publié en 2011 par la DGS et la MILDT qui rappelle le cadre légal et réglementaire et présente des recommandations de bonnes pratiques.

L'eau de javel, au titrage et à la présentation adéquats pour stériliser le matériel d'injection n'est pas systématiquement renouvelée, de même que l'information relative à son usage en prison diffusée aux détenus; les préservatifs (y compris féminins) et les lubrifiants sont difficiles d'accès en dehors des US ou des unités de vie familiale (20 % des établissements seulement les proposent en dehors du lieu de soin) voire ne sont pas du tout disponibles dans certains établissements (données de Prévacar). Les autres pratiques à risques sur le plan infectieux comme le tatouage, piercing ou autres transformations corporelles, courantes en détention, ne sont pas prises en compte. Des pratiques particulières d'insertion sous la peau de corps étrangers (« dominos ») sont fréquentes en Guyane et aux Antilles, et commencent à apparaître dans certaines prisons de métropole.

La systématisation de l'intervention des CSAPA (Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie), des CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) et des autres structures extérieures (associations) est nécessaire pour la prise en compte des actions de réduction des risques, en particulier pour organiser la continuité des soins à l'issue de l'incarcération, de même que la mise en place d'interventions de « pairs aidants » (détenus ex-usagers ayant bénéficié de formation à la prévention et d'une supervision) qui faciliterait la conduite d'actions de prévention en favorisant le lien avec la population carcérale. La dernière version du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes sous main de justice comprend ainsi un chapitre sur « prévention et réduction des risques infectieux », rappelant les missions générales des CAARUD, qui devraient réglementairement être applicables a priori aussi bien en milieu libre qu'en prison [115].

#### *La prophylaxie post et pré exposition*

L'inventaire Pri<sup>2</sup>de [116] relevait que dans 47 % des établissements, les détenus n'étaient pas informés de la possibilité d'un recours à un TPE en cas d'exposition à un risque, que dans 31 % des établissements, les référents médicaux estimaient ne pas être en mesure de répondre à la question. La prophylaxie post exposition devrait pouvoir bénéficier d'une information systématique en direction des personnes détenues et pas seulement en direction des personnels. L'accessibilité aux traitements post exposition d'urgence doit pouvoir être garanti pour tous et dans tous les établissements.

Toutes les unités sanitaires (US) doivent disposer de kits de traitement d'urgence (starters kits) de plusieurs jours de traitement antirétroviral pour les TPE en prison. Ces kits sont préparés par la pharmacie de l'US ou par la pharmacie de l'hôpital dont elles dépendent. Le TPE doit être initié au

mieux dans les 4 h suivant l'exposition et au plus tard dans les 48 heures après le risque. La personne doit être revue ensuite par un médecin spécialiste de l'infection à VIH pour réévaluer le risque et la poursuite ou non du TPE ([Cf. chapitre « Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang \(AES\) chez l'adulte et l'enfant »](#)).

La prophylaxie pré exposition (PREP), qui devient un outil important de lutte contre la propagation de l'épidémie à l'extérieur, pourrait être étendue à la prison.

#### *Prise en charge des PVVIH en prison*

En plus des chiffres de prévalence, l'enquête Prévacar indique que la proportion de personnes au stade Sida (28,4 %) est plus importante qu'en milieu libre avec plus de 94 % d'entre elles sous traitement. La prise en charge du VIH et des comorbidités fréquemment associées, des hépatites, de l'usage de drogues avec traitements de substitution aux opiacés, est globalement assurée en milieu carcéral parmi les personnes repérées, bien qu'il subsiste de profondes inégalités entre les établissements pénitentiaires. La lutte contre l'épidémie cachée reste cependant un enjeu important en prison. Environ 20 % des US ne sont pas encore informatisées, ce qui limite les échanges et rend difficile la mise en place de techniques innovantes de communication (dossier informatisé sécurisé et télémédecine par exemple). Le rapport d'évaluation du plan d'actions 2010-2014 signale que la télémédecine fait l'objet de l'action 10.3 [117] "Mettre en place un plan de développement de la télémédecine" au sein des USMP. C'est également une des priorités retenues par le COPIL du "programme national de développement de la télémédecine". Les ARS ont été invitées à élaborer un programme régional de télémédecine et un guide méthodologique [118] a été établi, où la "priorité 3" porte sur la santé des personnes détenues. Le rapport relève que selon les données de 2014, 29 USMP sur 175 effectuent des consultations médicales à distance.

Selon ses utilisateurs, la télémédecine permet d'éviter des extractions médicales ou de pallier l'absence de consultations de spécialiste en USMP, et de réduire le délai d'attente de consultations.

#### **Le développement de la télémédecine au sein des US permettrait :**

- de faire bénéficier les personnes détenues de soins équivalents à ceux de la population générale, en qualité et continuité des soins ;
- de faire accéder les détenus à certaines spécialités dont l'intervention sur place ou le recours à des extractions sont souvent bloqués par de nombreux obstacles (distance, escorte, moyens de transports, sécurisation) ;
- de rompre l'isolement des praticiens exerçant au sein des US et leur permettre d'avoir une expertise médicale externe ;
- d'éviter des extractions non justifiées, processus coûteux évalué à 700 €.

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires continue de s'améliorer. Par exemple, la mise en place d'un traitement antiviral en milieu carcéral est facilitée dans les gros établissements pénitentiaires par l'intervention des praticiens extérieurs et la mise en place d'une consultation avancée d'infectiologie (52 % des US) et d'hépatologie (57 % des US). La participation des équipes de psychiatrie dans ces prises en charge complexes est également primordiale quand elle est possible. En cas de difficultés, il serait nécessaire d'avoir au moins une équipe de référence à contacter.

La prise en charge par les agents antiviraux d'action directe (AAD) du VHC est désormais possible pour toutes les personnes détenues. Une enquête déclarative [119] récente par mail auprès des 168 unités sanitaires en milieu pénitentiaire (USMP) prenant en charge des personnes détenues a permis d'établir un état des lieux national des pratiques diagnostiques et thérapeutiques de l'hépatite C dans la population détenue en France en 2015.

Parmi les USMP, 64 (38 %) ont participé à cette enquête, représentant 39 % de la population carcérale. Le dépistage était effectif pour 70 % des détenus, avec un rendu systématique des résultats dans 72 % des USMP. Les méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose hépatique étaient réalisées dans 84 % des USMP, et 56 % des USMP bénéficiaient d'une consultation spécialisée sur site ; 66 % des USMP ont initié au moins un traitement par AAD en 2015, et 130 patients ont été traités. Un programme d'éducation thérapeutique existait dans 16 % des USMP.

Le principal obstacle identifié initialement en 2014-2015, pour que les personnes détenues accèdent aux AAD, était financier : ces médicaments très coûteux devant être facturés sur l'enveloppe contrainte des Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (Migac), celle-ci ne pouvait les prendre en charge. Une circulaire ministérielle du 29 avril 2015 [120] a permis de délivrer ces



médicaments en rétrocession, levant cet obstacle majeur. L'accès aux AAD, pour la population détenue, n'est donc plus restreint sur le plan financier depuis cette date.

Les personnels de santé travaillant dans les US se heurtent toujours à de nombreuses difficultés, en particulier celle d'obtenir des escortes en nombre suffisant pour accéder aux plateaux techniques et diverses consultations des hôpitaux de proximité avec qui les US fonctionnent et seulement 50 % des extractions pour raisons médicales sont réalisées [121]. L'exemple de l'accès à la mesure de l'élastométrie hépatique chez les patients porteurs d'une hépatite ou co-infectés est démonstratif de ces obstacles quotidiens qui pourraient être levés par dotation de ce matériel aux gros établissements.

Les personnels de santé exerçant en milieu pénitentiaire sont généralement représentés au sein des COREVIH. Certains ont mis en place des groupes de travail spécifiques à la prise en charge du VIH en prison pour dresser un état des lieux et améliorer les dispositifs existants. L'intégration de représentants et de professionnels de l'administration pénitentiaire à la réflexion collective est une piste intéressante qui peut se retrouver dans la Boîte à Outils de la SFLS (<http://sfls.aei.fr/corevih-bao/outils/>) et permet le partage d'expériences. Certains COREVIH, se sont associés au Groupe expert prison de Sidaction pour construire une « Feuille de route destinée aux COREVIH [122] pour la mise en place d'actions vers la prison » [123].

#### *Freins à une bonne prise en charge thérapeutique*

Pour les PVVIH ou porteurs d'autres maladies infectieuses, la prise de traitements journaliers est une source possible de discriminations car les obstacles à la confidentialité et au secret médical sont très nombreux :

- L'absence d'encellulement individuel, impose de prendre ses traitements au vu et au su de ses co-détenus (et de gérer les éventuels effets secondaires), ce qui peut motiver une interruption de traitement.
- Les conditions des extractions médicales, avec un emploi quasi systématique des menottes, entraves et la présence fréquente des surveillants à la consultation, alors que l'évaluation du niveau de sécurité à mettre en œuvre doit être individualisé (conditions relevées par le rapport d'évaluation du plan d'action et par le Contrôleur des lieux de Privation de Liberté (avis du 16/07/2015)). Des certificats médicaux justifiés peuvent aider au cas par cas (contre-indication au port de menottes ou d'entraves).
- Les conditions d'hospitalisation sont plus restrictives que les conditions de détention : pas d'accès au téléphone, impossibilité de recevoir des visites, même de titulaire de permis de visite, pas de service de courrier, pas d'activité physique (Prévacar).
- L'absence ou l'insuffisance des activités, sportive, culturelle ou de travail ; les arrêts de maladie ne donnent pas droit à des indemnités journalières, et une consultation en milieu de journée équivaut souvent à la perte financière d'une journée de travail.

Ces conditions d'extraction médicale et d'hospitalisation sont des causes fréquentes de refus de la part de personnes détenues. Il est important d'en informer le patient détenu pour éviter les refus ultérieurs.

- En quartier d'isolement et en quartier disciplinaire, les consultations bi-hebdomadaires obligatoires se déroulent le plus souvent dans des conditions matérielles et de confidentialité insuffisantes. Il n'est pas rare que la personne punie, conduite de force au QD, n'ait pas pu se munir de son traitement antirétroviral.
- Les difficultés d'accès aux moyens de prévention (Cf. paragraphe RdR)
- La promotion de l'éducation à la santé « reposant sur une multiplicité de projets locaux, à impact limité » est insuffisante (rapport d'évaluation du plan d'actions 2010-2014). L'INPES a publié en 2014 un référentiel d'intervention en éducation pour la santé et promotion de la santé en milieu pénitentiaire [124].
- La prise en compte des enjeux de la perte d'autonomie, du handicap et de la fin de vie est insuffisante. Le rapport d'évaluation du plan d'action relève l'existence de besoins croissants mais peu documentés, l'inadaptation des locaux au handicap, l'insuffisance de recours à l'évaluation des besoins de la personne par la MDPH, les difficultés de la mise en place d'auxiliaires de vie avec un recours informel au codétenu, l'insuffisance du nombre d'établissements ayant signé une convention avec des services de soins infirmiers à domicile, les difficultés des US et des SPIP à trouver des structures d'accueil (EHPAD, MAS, hébergement avec soins à domicile) lorsque le maintien en détention n'est plus possible.

La question de la confidentialité et du secret médical est primordiale. La confiance des patients détenus dans le respect du secret médical est une condition indispensable d'une relation de soin de qualité.

Les unités sanitaires doivent veiller à la confidentialité : confidentialité des soins et des

consultations, confidentialité de la dispensation des traitements et au respect du secret médical.

#### *Prise en charge de populations particulières*

En 2010, le Contrôleur général des lieux de privation de liberté a publié un avis sur la « prise en charge des personnes transsexuelles incarcérées » [125] et les difficultés vécues par cette population en prison. Cet avis recommande des principes afin d'améliorer la prise en charge des personnes transsexuelles durant le temps de la détention, soit : de faire bénéficier les personnes transsexuelles, tout au long du parcours de soins, d'un accompagnement par une équipe médicale de référence clairement identifiée, de veiller à ce que leur intégrité physique soit protégée sans que cela conduise nécessairement au placement à l'isolement, de faire respecter le droit à l'intimité et à la vie privée et de veiller à ce que leur intégrité physique soit protégée. Cet avis a été suivi d'un rapport d'enquête publié en 2015 [126].

Les personnes transgenres doivent pouvoir être prises en compte en ce qui concerne leur identité sexuelle pour l'incarcération en établissements pour hommes ou femmes. Elles doivent avoir la possibilité d'accéder en prison à des traitements hormonaux. Ceci se fait au mieux avec des conseils de spécialistes. Un accompagnement psychologique adapté doit être assuré dans tous les cas.

Les PVVIH incarcérées n'ayant pas la nationalité française peuvent présenter une situation médico-sociale très problématique. La barrière linguistique constitue une cause importante de difficultés d'accès aux soins des populations migrantes en milieu carcéral. Des moyens existent soit par vacations in situ, soit à distance (téléphone). De plus, des problèmes liés à la crainte de la stigmatisation et à la rupture de la confidentialité restent des facteurs d'interruption de traitement et de suivi médical ou d'inobservance particulièrement fréquents en prison qu'il faut anticiper. L'ouverture des droits médicaux et sociaux ne peut se faire sans l'octroi ou le renouvellement d'un titre de séjour. Or, de nombreuses juridictions d'application des peines refusent d'octroyer des permissions de sortie pour se rendre aux rendez-vous en préfecture. Certaines préfectures peuvent refuser de manière illégale le renouvellement ou l'octroi d'un titre de séjour compte tenu de l'incarcération du demandeur. Il est donc nécessaire de mettre en place l'élaboration et le renouvellement des protocoles ALD en prison sans attendre la sortie et en levant les obstacles à leur mise en place (couverture sociale complète, non renouvellement du titre de séjour, etc.).

#### *L'aménagement et la suspension de peine pour raison médicale*

La suspension de peine pour raison médicale a été instituée dans le cadre de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades [127]. Elle exige deux conditions non cumulatives pour qu'une personne puisse en bénéficier : « que le pronostic vital soit engagé » ou qu'elle présente « un état de santé durablement incompatible avec le maintien en détention ». Les conditions de détention doivent être appréciées en situation c'est-à-dire à l'intérieur des bâtiments et en cellule. Elle devrait également pouvoir concerner des patients souffrant de troubles mentaux incarcérés.

L'aménagement de peine pour raison médicale (libération conditionnelle médicale) si la personne y est éligible est également une disposition très importante pour permettre la continuité ou la mise en place de soins. Les difficultés auxquelles peuvent se heurter les magistrats sont l'absence d'hébergement ou de structure médicalisée à la sortie.

La loi n° 2014-896 de 2014 « relative à l'individualisation des peines et renforçant l'efficacité des sanctions pénales », a repris les principales recommandations du Groupe de travail Santé/Justice des deux ministères, afin de rendre le dispositif plus accessible aux personnes malades [128].

#### *Préparation et continuité des soins à la sortie*

Un des enjeux majeurs en matière de soins est la préparation à la sortie et la continuité des soins. Le changement de statut entre détention et milieu libre, le défaut de coordination entre les milieux carcéraux et médicaux et entre les diverses administrations, sont la cause de discontinuités dans le suivi médical et social des personnes, particulièrement des personnes d'origine étrangère.

À ce moment du parcours de la personne, c'est toujours l'exigence de continuité des soins qui caractérise le suivi des traitements des infections virales. L'étude Prévacar montre que 50 % des US ont mis en place des procédures effectives de sortie pour assurer la continuité des soins. Il est nécessaire que l'unité sanitaire se dote d'un répertoire comportant les coordonnées des équipes médicales compétentes dans le VIH sur le territoire local ou régional.

#### **Si le traitement du VIH et/ou des hépatites est en cours :**

Une ordonnance et la remise d'une avance de traitement de quelques jours (à adapter au contexte de chaque personne) sont indispensables pour éviter tout risque de rupture de traitement ;

La demande ou le renouvellement de la prise en charge en ALD doit être vérifiée ;

Le lien avec le lieu de suivi d'origine ou le service correspondant de l'unité sanitaire selon le



domicile du patient, doit être formellement établi en s'adressant si besoin au COREVIH (en cas d'infection par le VIH) ou au pôle de référence (hépatites) de proximité et en remettant à la personne détenue libérée les coordonnées et la date d'un rendez-vous de consultation dans un délai rapproché et cohérent avec la provision de médicaments remis ;

Il est également indispensable d'indiquer à la personne détenue les autres ressources locales utiles : centres de soins, médecins, associations, etc.

Une implication et une formation des équipes des USMP en lien avec un médecin spécialiste du traitement du VHC sont nécessaires pour prendre en charge rapidement les patients dépistés en détention.

### **Hépatites virales C: mise sous traitement et continuité des soins**

La durée prévue pour la détention ou le fait que la personne soit en détention préventive ne doivent pas être considérés comme des obstacles à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est demandeuse, d'autant plus que les nouveaux traitements du VHC (AAD –antiviraux d'action directe) se prennent désormais sur 8 à 12 semaines et ne nécessitent plus de RCP obligatoires pour la prescription, sauf dans certains cas complexes.

Les traitements de l'hépatite virale C par les AAD sont courts et bien tolérés ; leur suivi est simple et nécessite peu d'examen complémentaires. Ce progrès doit permettre l'initiation et le suivi des traitements par AAD chez les personnes détenues (Cf. Rapport Dhumeaux 2016, Chapitre 3 [129]).

Les bénéfices ont été constatés chez les personnes condamnées à moins de 6 mois; le résultat est optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention (réinitiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et le cas échéant logement ou structure médico-sociale).

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose est indispensable. Il n'est toutefois pas assuré dans tous les établissements pénitentiaires et peut nécessiter de l'organiser hors de l'établissement. La répétition de ce dépistage tous les six mois peut représenter une contrainte importante et est soumis à des aléas qui exposent à un dépistage insuffisant chez les patients incarcérés.

## **Départements et collectivités territoriales d'Outre-mer**

Les populations d'Outre-mer payent un lourd tribut à l'épidémie. Dans quatre de ces cinq territoires, le nombre de découverte d'infection à VIH par million d'habitants était plus élevé que la moyenne nationale en 2015: 743 pour la Guyane, 342 pour la Guadeloupe, 214 pour la Martinique et 124 pour Mayotte, pour une moyenne nationale à 89. En 2013, rapporté au nombre d'habitants (âgés de 18 à 64 ans) dans chaque région, quatre régions avaient des taux d'incidence du VIH et de prévalence du VIH non diagnostiqué significativement plus élevés que ceux au niveau national. La Guyane avait des taux >11 fois plus élevés que ceux au niveau national (respectivement 20,8 pour 10000 pour l'incidence du VIH et 73,4 pour 10000 pour la prévalence du VIH non diagnostiqué), puis venait la Guadeloupe avec des taux quatre fois plus élevés (respectivement 7,0 et 25,6), l'Île-de-France avec des taux deux fois plus élevés (respectivement 4,0 et 13,6) et enfin la Martinique avec des taux 1,5 fois plus élevés (respectivement 2,7 et 9,7) (Cf. chapitre « Epidémiologie »).

Malgré la différence de chaque département sur les plans épidémiologique, social ou démographique, ainsi que l'extrême diversité des populations rencontrées, des caractéristiques sont communes, notamment pour la Guyane et Mayotte: une transmission à large prédominance hétérosexuelle, une forte proportion de personnes étrangères, souvent en situation irrégulière, une proportion élevée de diagnostics tardifs et une forte stigmatisation et discrimination à l'encontre des PVVIH. En Guadeloupe et en Martinique, la proportion de personnes étrangères est moindre et celle des HSH plus importante (45 % des hommes dans la file active de Martinique). L'homophobie des sociétés caribéennes contraint les HSH à une certaine clandestinité, amplifie la stigmatisation et la discrimination et constitue un obstacle à la prévention, au dépistage et aux soins.

Les problèmes économiques et sociaux observés dans les DOM sont amplifiés pour les PVVIH, tels que décrits par l'enquête ANRS-Vespa 2, avec un faible taux d'activité professionnelle, des revenus faibles et des niveaux élevés de restriction alimentaire par manque d'argent [130]. La non-divulgation de la sérologie aux proches reste un phénomène fréquent aux Antilles et en Guyane. Le nombre de personnes traitées a fortement progressé depuis 2003 mais avec un niveau de contrôle viral plus faible qu'en métropole. A Mayotte, nouveau département français qui n'était pas représenté dans

cette enquête, l'épidémie est majoritairement féminine, les grossesses contribuant pour beaucoup aux diagnostics, dans un contexte où le multipartenariat, la polygamie et les violences sexuelles sont fréquents. L'accès au dépistage est insuffisant. Les personnes nées à l'étranger font partie des populations les plus touchées et on observe une augmentation des infections chez les adolescents. L'accès aux soins est rendu difficile du fait de la centralisation de la prise en charge, de l'absence de CMU-C et d'AME, d'une application imparfaite du système d'exonération des coûts forfaitaires et de la faiblesse du réseau associatif. Lorsque que l'accès aux soins est effectif, la mise sous traitement est comme dans les autres DOM systématique, mais avec un niveau de contrôle viral plus faible qu'en métropole.

L'amélioration des attitudes à l'égard des PVVIH devrait tenir compte des spécificités de chaque DOM et en leur sein des différentes populations qui les composent. La mise en œuvre d'études visant à mieux appréhender les connaissances, les croyances et les attitudes des populations permet de mieux appréhender ces enjeux comme peuvent en témoigner les travaux réalisés aux Antilles et en Guyane, notamment sur le fleuve Maroni [131] [132] [133].

Les populations d'outre-mer doivent bénéficier des mêmes droits et de l'accès à des soins équivalents à ceux de la Métropole. C'est pourquoi, compte tenu des caractéristiques particulières dans certains DOM, des mesures spécifiques doivent être mises en place, en veillant au respect des droits effectifs des patients dans le respect de la confidentialité, en luttant contre la discrimination et la stigmatisation des PVVIH, et en améliorant l'accès aux soins effectif et égal pour tous. Il est nécessaire de mettre en place l'AME ou une couverture médicale équivalente à Mayotte, ainsi que la CMU-C. Au regard de l'importance des migrations régionales, il importe également de poursuivre les politiques de coopération régionale en vue de favoriser l'accès des pays limitrophes aux antirétroviraux.

Le nombre très important de personnes étrangères vivant en situation irrégulière en Guyane [134] et à Mayotte, crée dans ces deux départements une situation d'exception en termes d'accès à la prévention et aux soins ; celle-ci mérite une réflexion pluri-professionnelle, ne se limitant pas aux seuls problèmes de santé.

En Outre-mer, trois territoires [135] affichent des taux d'incidence du VIH et de la prévalence du VIH non diagnostiqué très élevés : la Guyane, la Guadeloupe et la Martinique. Il est primordial d'intensifier les programmes de prévention et de dépistage dans ces territoires pour avoir un impact significatif sur la transmission du VIH

## **Enjeux éthiques et sociétaux de la prise en charge, droits fondamentaux**

Un trait majeur de l'exceptionnalisme « de la lutte contre le VIH/Sida réside dans la place prise par les personnes et les communautés atteintes dans l'élaboration de la réponse à l'épidémie. Leur rôle déterminant et sans précédent a bouleversé les représentations habituelles de la séparation entre savants-médecins-experts et patients-profanes-sujets passifs, et transformé les rapports des malades à la maladie, à l'institution médicale et à la société. À l'ère des traitements efficaces, cependant, la relative normalisation de la réponse médicale et une certaine banalisation des enjeux au sein de la société interrogent les acquis et soulèvent des points de vigilance.

### **Le rôle pionnier de la lutte contre le Sida**

L'action des PVVIH, affirmée dès 1983 dans les « principes de Denver » [136], a été portée par un mouvement associatif puissant et diversifié, combinant auto-support, activisme thérapeutique et politique. Elle a redéfini le rôle du malade en affirmant la légitimité de son expertise de la maladie, rééquilibré la relation patient-médecin, imposé la présence et la participation directe des personnes atteintes et de leurs organisations dans le processus de la recherche scientifique et médicale, dans l'élaboration des politiques publiques de santé et dans l'organisation de la prise en charge et des soins. Elle a ainsi profondément changé la pensée, la pratique médicale et sanitaire et conduit à l'adoption d'un ensemble de droits protecteurs de l'autonomie du patient et de principes de démocratie sanitaire aujourd'hui garantis par la loi.

### **L'évolution du contexte et des enjeux de la lutte contre le sida**

Les progrès de la prise en charge médicale ont renversé le pronostic de l'infection, chronicisé son cours et restauré les perspectives de vie des personnes atteintes. Ce bouleversement a reconfiguré les enjeux et les modalités de la lutte contre le sida.

*Sur le plan des représentations sociales, le VIH/sida est sorti du registre de l'urgence pour devenir,*

dans l'opinion commune, une préoccupation plus lointaine et abstraite [137], un problème planétaire durable parmi d'autres, en attente de solutions avant tout médicales et techniques. Le désinvestissement médiatique est patent et le portage politique moins soutenu.

*La mobilisation* des PVVIH et des associations communautaires s'est affaiblie en termes de diversité et d'engagement bénévole. Elle s'est de plus professionnalisée sous l'effet de la complexification de la prise en charge médicale et sociale ainsi que du travail de prévention.

*Le rôle des techniques scientifiques et médicales* est devenu prépondérant sous l'effet de stratégies de dépistage et d'initiation de plus en plus précoces de traitements de plus en plus performants, de la redéfinition des stratégies de prévention intégrant des outils biomédicaux et des perspectives ouvertes par la recherche.

Face à l'augmentation croissante des dépenses de santé liées aux progrès thérapeutiques et à l'allongement de la vie dans un contexte économique morose, les autorités de santé cherchent à faire des économies. Le secteur du VIH n'est pas épargné, avec des effectifs de soignants qui stagnent face à des files actives qui grossissent en lien avec l'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH et l'amélioration des diagnostics, des moyens alloués aux associations d'accompagnement et aux structures de prévention comme les CeGIDD qui n'augmentent pas, des réseaux ville hôpital qui n'ont pas survécu quand ils n'ont pas su s'ouvrir aux autres pathologies complexes, etc. Ces restrictions de moyens ont des conséquences directes sur le terrain avec un suivi hospitalier qui se réduit avec parfois une seule consultation par an. Il peut devenir difficile de maintenir la fréquence des consultations, dès lors que cette activité est considérée comme non rentable à l'hôpital. Le temps à consacrer à la personne suivie en consultation peut manquer laissant peu de place à la prise en charge globale qui est pourtant fondamentale telle qu'en témoigne ce chapitre. Peut alors surgir la tentative d'organiser la prise en charge sous forme de synthèses annuelles en hôpital de jour, activité plus rentable pour l'hôpital, mais qui devient de plus en plus dur à justifier pour les patients en meilleur état de santé. Le relai du suivi du VIH en médecine de ville qui fait l'objet d'une réflexion, n'est pas encore effectif dans beaucoup d'endroits.[138]. L'hôpital public reste souvent pour les plus pauvres, dont font partie les étrangers, la porte d'accès pour les soins spécialisés ou complexes et doit rester ouverte [139]. Au-delà de ces considérations hospitalières, c'est aussi la question du maillage de l'offre qui est à interroger avec des inégalités territoriales importantes, certains territoires ne disposant que d'une offre médicale, associative, sociale, psychologique et d'éducation thérapeutique limitée. Il est par ailleurs difficile aujourd'hui de développer de nouveaux programmes notamment d'éducation thérapeutique, les moyens financiers disponibles étant déjà distribués et sans moyens nouveaux mobilisables. Il est donc important que ces recommandations s'accompagnent du maintien des moyens existants et de la mise à disposition de nouveaux pour répondre aux enjeux actuels.

## **L'enjeu de maintenir une approche globale**

En dépit d'une certaine normalisation, l'infection par le VIH n'est pas devenue une maladie comme les autres, tant sur le plan sociétal (stigmatisation, discriminations) que sur celui des problématiques sociales indissociables de l'épidémie (sociologie des PVVIH et des populations les plus exposées, facteurs de vulnérabilité, besoins d'accompagnement social). Maintenir une approche véritablement globale dans la relation thérapeutique prenant en compte des éléments extra-médicaux (tel que l'accompagnement psycho social et juridique, l'éducation thérapeutique du patient) est essentiel.

L'importance légitimement accordée à mesurer et optimiser l'efficacité des traitements pour atteindre les objectifs thérapeutiques de suppression virale ne doit cependant pas conduire médecin ou patient à ne se focaliser que sur les aspects techniques du traitement et les résultats biologiques. Parler de « patient VIH », dire d'une personne qu'elle est « contrôlée » ou « indétectable » ou qu'elle « n'atteint pas les objectifs » est fréquent dans le milieu soignant, et parfois associatif, voire de la part de la personne concernée elle-même. L'indétectabilité ne doit pas masquer les cumuls de vulnérabilité auxquels sont confrontées les PVVIH pouvant impacter leur état de santé global.

La prise en charge des PVVIH doit dépasser les seuls aspects biomédicaux en faveur d'une approche globale et coordonnée avec l'ensemble des acteurs médico-sociaux et associatifs, afin d'éviter les ruptures dans le parcours de soins.

## **Promouvoir l'autonomie des personnes**

La lutte contre le Sida a mis en question l'asymétrie de savoir et de pouvoir entre patient et médecin, et pensé les conditions d'un rééquilibrage de leur relation au profit de l'autonomie du patient dans la prise des décisions médicales le concernant. La loi du 4 mars 2002 a consacré cette autonomie en instituant au fondement de la relation médicale le recueil du consentement ou de la volonté du patient préalablement à tout acte médical ou de soins et en a précisé les conditions (Code

de la santé publique, art. L. 1111-4, L. 1111-2 et R. 4127-36). Médecins et associations doivent continuer à pratiquer et promouvoir la culture d'*empowerment* ou « développement du pouvoir d'agir », qu'on pourrait définir comme « le renforcement des capacités à prendre soin de soi et à agir pour sa santé ».

L'objectif commun de tous les acteurs médico-sociaux et associatifs de la lutte contre le VIH/Sida est de garantir une bonne santé globale des PVVIH : cela implique le retour à une vie professionnelle, sociale, affective de qualité, l'autonomie et le renforcement de leurs capacités pour se projeter dans l'avenir.

La loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016 a reconnu l'importance et le besoin d'actions d'accompagnement à l'autonomie en santé des personnes malades chroniques ou exposées à ce risque, menées par les associations. Pouvoir dégager un ou plusieurs modèles d'actions d'accompagnement associatives, dans une approche globale de santé et de ses déterminants, centré sur la personne, viendra en complément de l'éducation thérapeutique du patient établie dans la loi HPST de 2009. C'est un enjeu important de la prévention et de l'accompagnement des parcours de santé dans les maladies chroniques comme le VIH. Plusieurs projets portant sur le VIH ont été retenus à l'issue de l'appel à projets consécutif à l'article 92 de la loi de 2016, à titre expérimental pour une durée de 5 ans, dont on pourra tirer des leçons et enseignements dans les années à venir. Parmi les 19 projets retenus, 3 concernent les PVVIH ou populations exposées au risque d'infection par le VIH : le projet « Empowerment » piloté par ARCAT en partenariat avec Afrique Avenir et le CEPED, et le projet « Guyane » piloté par AIDES en partenariat avec la Nouvelle Aquitaine.

### **Partager l'information avec les personnes concernées**

Assurer le partage de l'information et du savoir avec les personnes concernées, considérant qu'elles seront capables d'en apprécier la portée et les limites, est au fondement de l'avancée démocratique induite par la lutte contre le Sida à travers le modèle du « malade acteur de sa maladie ». Il est essentiel que les PVVIH soient informées de l'ensemble des options thérapeutiques et/ou préventives qui s'offrent à elles, en présentant le plus objectivement possible leurs avantages et leurs inconvénients. Cela requiert du praticien une attention particulière aux modalités d'information du patient et à la qualité de l'écoute et du dialogue à instaurer avec lui pour favoriser son autonomie de décision. Les avancées thérapeutiques, le désir d'enfant, la procréation naturelle, le TasP doivent être abordés et expliqués aux PVVIH lors des consultations pour renforcer les capacités des personnes à participer aux décisions.

### **Garantir le respect de la confidentialité et du secret professionnel**

L'infection par le VIH demeure une pathologie fortement stigmatisée et souvent vécue dans le secret. Dans une enquête de 2012, près de 40 % des personnes interrogées déclaraient que leur séropositivité avait déjà été révélée sans leur consentement, y compris par des professionnels de santé pourtant soumis à la législation relative au secret professionnel [140]. Le secret médical appliqué à l'infection par le VIH est parfois remis en cause dans son principe même [141], alors que l'état de santé est un élément de la vie privée, protégée par l'article 9 du Code civil et par de nombreuses dispositions législatives et réglementaires, et que l'infection par le VIH ne fait en aucun cas exception aux différentes règles. Depuis la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, tout mineur peut s'opposer, dans le cadre de sa prise en charge médicale, à la consultation des détenteurs de l'autorité parentale. Cependant, dans les faits, ce droit est difficile à faire respecter. Cette garantie représente une condition nécessaire pour préserver l'autonomie et l'intégrité des mineurs et permettre de ne pas retarder la prise en charge et éviter des ruptures dans le parcours de soins. Sur la situation spécifique des mineurs : dans un avis publié en février 2015, le Conseil national du sida a demandé la garantie du droit au secret des personnes mineures dans le cadre de leur prise en charge du VIH [142]. La fréquence des dérives incite l'ensemble des acteurs à rester attentifs et mobilisés pour assurer le respect effectif de la confidentialité et du secret médical et professionnel.

Suite à la loi de modernisation de notre système de santé [143], le dossier médical personnel est devenu le dossier médical partagé [144]. La création du dossier médical partagé ne peut se faire qu'avec l'accord du patient. Le principe de respect de la vie privée, qui se limitait aux établissements de santé, s'étend dorénavant aussi aux acteurs du secteur sanitaire, social et médico-social [145]. Depuis la nouvelle loi, la notion d'équipe de soins prévaut. Elle inclut ainsi des professionnels soignants et non soignants des structures. Les échanges de données ne peuvent se faire qu'à condition que l'ensemble des professionnel-le-s participent toutes et tous à la prise en charge de la personne et que les informations transmises soient « strictement nécessaires à la coordination ou à la



continuité des soins ou du suivi social et médico-social ». Les informations étant « réputées confiées par le patient à l'ensemble de l'équipe », l'accord du patient n'est pas obligatoire dans le cadre d'échange d'information au sein d'une même équipe de soins. Lorsque l'échange d'informations se fait entre deux professionnels de différents secteurs (social et sanitaire, par exemple) appartenant à la même équipe de soins [146], le patient doit être informé préalablement et avoir connaissance de la nature des informations qui seront échangées. Le consentement préalable de la personne est obligatoire. Il existe un droit à l'opposition [147]. Mais, ce droit ne concerne que les échanges d'informations hors équipe de soins. Pour faire respecter son droit à la vie privée, il est recommandé à la personne d'exprimer son refus formellement, par écrit. Concernant la garantie de confidentialité, les médecins du travail, les médecins-assureurs n'ont pas accès au dossier médical partagé [148]. Le patient a la possibilité de contrôler les consultations des personnes à qui il a accordé une habilitation. Il peut enfin demander la suppression définitive de son dossier médical partagé ou une simple suppression (dans ce cas, les données sont conservées dix ans). Il conviendra d'être attentif au respect de la vie privée et à toute forme d'abus sur le type et la nature d'informations échangées lorsqu'il s'agit des personnes vivant avec le VIH. Il s'agira de veiller à ce que les praticiens rappellent avant toute ouverture d'un dossier médical partagé à informer le plus rigoureusement possible le patient sur ses droits et que ceux-ci lui soient redonnés à échéance régulière, notamment sur la possibilité d'établir par écrit ses volontés.

## Lutter contre les discriminations

### *Lutter contre la sérophobie*

#### ***Lutter contre la stigmatisation en changeant l'image des PVVIH***

Les efforts dans la lutte contre la stigmatisation et la discrimination des PVVIH sont à poursuivre sans relâche car leur rejet reste fort, y compris au sein des communautés les plus touchées, notamment en raison du caractère sexuellement transmissible de l'infection par le VIH. La stigmatisation due au VIH est encore plus importante pour les populations cumulant des facteurs de discrimination (HSH, UDI, Transgenres). Révéler son statut sérologique rend souvent difficile les relations sexuelles et affectives [149]. Cet état de fait est délétère non seulement en termes d'image de soi mais également en termes d'adoption de comportements préventifs. Le TasP (treatment as prevention) n'est pas ou très mal connu par la population générale. Des campagnes d'information sur le TasP ont fait l'objet de restrictions de diffusion et de controverses dans l'espace public, compromettant l'objectif d'information et de sensibilisation sur le traitement comme outil de prévention auprès de la population générale ([Cf. chapitre « Prévention et dépistage »](#)). L'effort de communication doit donc être global, aussi bien pour la population générale que pour les communautés.

L'enquête VESPA 2 souligne qu'un des aspects majeurs de la vie avec le VIH est l'isolement. Selon l'enquête « VIH, hépatites et vous » menée par AIDES en 2016, parmi les personnes séropositives au VIH, 30 % déclarent avoir subi des discriminations au cours des douze derniers mois. La séropositivité apparaît clairement comme le principal motif de discrimination : 80 % des personnes concernées font un lien direct entre leur infection et la discrimination subie.

Parmi les PVVIH discriminées, 49,1 % ont fait l'objet de rejets dans un contexte sexuel, 43,6 % dans la sphère familiale ou amicale [150]. Ces données corroborent les conclusions de l'enquête KABP menée dans le grand public par l'ANRS : « plus les circonstances impliquent un degré d'intimité élevé avec une personne séropositive, moins les répondants ont une attitude favorable » [151].

Communiquer d'une façon plus conforme à la réalité de la vie avec le VIH aujourd'hui, et aux données documentées sur les nouvelles stratégies de prévention (prévention diversifiée, TasP, PrEP), permettrait de repositionner les PVVIH en dehors de la représentation d'un risque envahissant de transmission du VIH. Il s'agit aussi de les libérer de ce poids de la transmission, central dans leur expérience de vie, en ouvrant, au sein des couples séro-différents, la perspective de relations sexuelles sans préservatif sous réserve de certaines conditions (traitement efficace depuis plus de 6 mois, observance au traitement, vérification régulière de l'absence d'autres IST), après discussion avec le ou la partenaire.

Disposer de cette information est un facteur important de qualité de vie, en réduisant la peur de transmettre et en réassurant dans une sexualité parfois abandonnée. Cela favorise également la normalisation des couples séro-différents, en leur permettant de se considérer comme des couples comme les autres, au sein desquels le VIH peut prendre une place moins disproportionnée.

Ainsi que le soulignait le Conseil national du Sida dans son avis du 9 avril 2009, sans omettre les autres dimensions de la lutte contre la sérophobie, intégrer l'usage du traitement dans la palette des

outils préventifs est « susceptible de modifier les perceptions sociales de la maladie. Une part des phénomènes de stigmatisation et de discrimination à l'égard des PVVIH s'explique par les peurs projetées sur les personnes séropositives, perçues comme vecteur de la contamination. « C'est aussi une façon de valoriser la démarche du dépistage, et d'y inciter des personnes qui ignorent leur statut sérologique, et sont de ce fait à risque de transmettre.

C'est pourquoi le groupe d'experts recommande de renouveler la communication et la diffusion de l'information sur le VIH en fonction des données récentes de la recherche, afin de modifier le regard porté sur les PVVIH. Il s'agit, notamment, d'informer sur l'intérêt préventif du traitement afin de contribuer à ce qu'elles ne soient plus perçues uniquement comme des sources de contamination potentielles, mais comme des partenaires sexuels, des partenaires de vie, des parents. Cette mission incombe à tous les acteurs du champ du VIH avec le soutien des pouvoirs publics et va dans le sens des recommandations de la stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030.

### ***Inscrire l'état de santé dans le Code pénal***

Selon les faits et leur qualification, un acte commis en raison de l'état de santé d'une personne, notamment lié à la séropositivité au VIH (atteintes volontaires aux personnes ou à leur intégrité physique ou psychique, menaces, injures, diffamation) n'est pas toujours incriminé ni ne donne lieu à sanctions. L'absence du critère aggravant lié à « l'état de santé » constitue un vide juridique mais aussi une incohérence du droit qui nie le préjudice et ne permet pas aux victimes de se défendre. Le groupe d'experts recommande au législateur d'introduire une circonstance aggravante à raison de l'état de santé dans le Code pénal.

### ***Soins funéraires de conservation***

Les associations dénonçaient depuis de nombreuses années l'interdiction, instaurée en 1986, de pratiquer des soins funéraires de conservation en cas de décès de personnes vivant avec le VIH et/ou une hépatite virale. Bien qu'aucun cas de transmission du VIH à un professionnel des soins funéraires dans le cadre de son activité n'ait été rapporté, cette interdiction a subsisté de 1986 à nos jours [152]. Au-delà du VIH et des hépatites virales, l'application des précautions universelles d'hygiène pour tous les corps permettrait d'assurer une protection contre tous les risques infectieux. Cette interdiction a été vécue comme discriminante et a compliqué l'accès au corps après le décès pour les proches des défunts, contribuant à empêcher leur travail de deuil. Plusieurs avis d'instances expertes [153] ont recommandé la levée de cette interdiction, sous réserve du renforcement de l'encadrement et de la sécurité des pratiques de thanatopraxie. La complexité des questions sanitaires et règlementaires soulevées ainsi que l'opposition de certaines parties prenantes au dossier ont contribué à bloquer toute avancée concrète pendant plusieurs années.

Un processus global de réforme a finalement été engagé par les pouvoirs publics à la faveur de la loi 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé. L'un des principaux enjeux était d'encadrer la thanatopraxie en sorte que son exercice réponde aux exigences de sécurité sanitaire attendues y compris quand les soins sont réalisés au domicile du défunt [154]. Un deuxième décret d'encadrement des conditions d'intervention des thanatopracteurs (information des familles, renforcement des prescriptions techniques en fonction des lieux de pratique...), ainsi qu'un arrêté plus spécifique pour les soins funéraires à domicile, sont parus le 11 mai 2017 [155].

Enfin la levée de l'interdiction des soins funéraires, pour les personnes vivant avec le VIH ou une hépatite virale a été actée par le décret du 20 juillet [156] pour une entrée en vigueur au 1er janvier 2018.

### ***Prévenir le risque pénal lié à la transmission du VIH***

Dans de nombreux pays, les PVVIH peuvent être poursuivies pénalement pour des faits de transmission, d'exposition au risque de transmission du VIH et/ou de non dévoilement de leur statut sérologique à leur(s) partenaire(s) sexuel(s). Ce constat préoccupant fait l'objet d'une mobilisation au plan global portée à la fois par des ONG [157] [158] et par des agences de l'ONU [159] [160]. Les recommandations émises par Onusida en 2013 disposent que les législations nationales devraient s'abstenir de prévoir des infractions spécifiques à la transmission ou au risque de transmission du VIH, et limiter l'application de la législation générale aux seuls cas exceptionnels dans lesquels l'intention de transmettre a pu être établie [161]. Plus généralement, il est demandé aux États de réformer leur législation, civile et pénale, afin de la conformer aux dispositions des traités internationaux proscrivant toute discrimination fondée sur l'état de santé.

En France, la législation ne comporte pas de dispositions spécifiques concernant la transmission du



VIH, mais des poursuites peuvent être engagées sur le fondement de l'article 222-15 du Code pénal, qui définit le délit d'administration de substances nuisibles (ASN).

Le Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), dans un nouvel avis du 19 février 2015 [162], estime que 1500 à 2000 plaintes auraient été déposées depuis le début de l'épidémie [163] et recense 23 affaires arrivées en jugement entre 1998 et fin 2014, toutes ayant abouti à la condamnation du (de la) prévenu(e) à des peines de 1 à 12 ans de prison. Par rapport à la structure socio-épidémiologique de la population vivant avec le VIH, les données recueillies sur les prévenus et les victimes montrent une nette surreprésentation des affaires concernant des cas de transmission hétérosexuelle du VIH (18 sur 23), et une forte sous-représentation des migrants originaires d'Afrique subsaharienne. La partition par sexe est très marquée entre prévenus (16 hommes vs 2 femmes) et victimes (26 femmes vs 2 hommes). Les circonstances des contaminations sont dans la quasi-totalité des cas des relations de couple [164].

L'analyse juridique de l'ASN et de sa jurisprudence montre que toute relation sexuelle non protégée entre partenaires séro-différents engage potentiellement la responsabilité pénale de la personne séropositive. Il n'est en effet pas nécessaire que le partenaire séropositif agisse avec la volonté de nuire, il suffit qu'il (elle) ait conscience d'exposer son (sa) partenaire à un risque pour sa santé. En outre, l'exposition au risque de transmission lors d'une relation non protégée peut constituer un délit même en l'absence de transmission effective. Toutefois, des condamnations pour exposition simple n'ont été prononcées que dans deux affaires où la condamnation principale concernait un cas de transmission effective à au moins une autre victime. Enfin, le CNS alerte sur l'incertitude juridique qui entoure la protection des relations sexuelles par le traitement antirétroviral (TasP). Faute, pour l'instant, de jurisprudence sur ce point, il n'est en effet pas possible de garantir qu'un échec de protection par le traitement serait apprécié, par analogie avec une rupture accidentelle de préservatif, comme un cas de force majeure exonérant l'auteur de sa responsabilité [165].

Bien que les procédures judiciaires aboutissant à un procès restent exceptionnelles, il est important que les PVVIH soient mieux informées de leurs droits et responsabilités sur le plan juridique. Les acteurs de la lutte contre le VIH doivent intégrer la prévention du risque pénal dans leurs actions. Les recours en justice pour transmission du VIH impliquent principalement des personnes issues de la population majoritaire à faible prévalence du VIH et éloignées des enjeux de prévention. Au-delà des groupes traditionnellement ciblés, il est donc nécessaire de renforcer l'action en prévention et la lutte contre la stigmatisation et les discriminations liées au VIH en direction de la population générale.

## **Supprimer les restrictions d'accès à certains emplois et formations pour les PVVIH**

Au-delà des représentations et des idées reçues sur des métiers prétendument interdits aux PVVIH, le droit français compte encore des dispositions refusant ou restreignant l'accès à certaines formations et professions aux PVVIH [166]. Or, ces entraves dès lors qu'elles ne sont ni justifiées ni proportionnées aux conditions d'exercice de l'activité professionnelle en cause, constituent des discriminations, en violation du droit français, européen et international. Elles entretiennent un certain nombre de représentations fausses à l'encontre des PVVIH et en décalage avec la réalité.

Des avancées ont été obtenues mettant en évidence de manière d'autant plus forte le caractère anachronique de ces critères qui ne sont souvent interrogés que lorsqu'un cas de discrimination se présente. Ainsi, l'École Nationale du Cirque, à la suite d'un signalement par une infirmière et une interpellation associative, a retiré sans délai la condition de test de sérologie au VIH pour candidater. L'aviation civile, sur la force du contentieux, a infléchi le Code de l'aviation civile en privilégiant l'état général de santé plutôt que la séropositivité. Jusque récemment, l'accès à l'École nationale de la magistrature et l'exercice de la profession de magistrat étaient fermés aux personnes séropositives au VIH, systématiquement classées en inaptitude [167]. A la suite d'une interpellation associative de la garde des Sceaux, la réforme de 2016 du statut de la magistrature [168] a mis fin à cette exclusion discriminatoire [169].

Néanmoins, des restrictions d'accès en raison de la séropositivité au VIH persistent en revanche dans l'ensemble des forces armées, dont la gendarmerie, les sapeurs-pompiers et, depuis juin 2015, la Police nationale. L'évaluation de l'aptitude physique opérée sur la base du référentiel Sigycop [170], aboutit systématiquement à déclarer inaptés les personnes vivant avec le VIH, pour de très nombreux grades. Les modalités d'évaluation de la condition d'aptitude médicale et les exclusions auxquelles elles aboutissent, traduisent un réel anachronisme et s'avèrent, dans la plupart des circonstances, disproportionnées, injustifiées et par suite, discriminatoires.

Le référentiel Sigycop opère une distinction entre les différentes phases de l'infection à VIH, la prise ou non de traitements et la gradation appliquée. Ainsi, vivre avec le VIH en bonne santé et sans

traitement fait l'objet d'une cotation plus favorable, au regard de l'état général de santé, que vivre avec le VIH en bonne santé et avec traitement. Cette distinction prend l'exact contre-pied des données de la science. Avec ou sans traitement, les personnes vivant avec le VIH se voient attribuer une note supérieure ou égale à G-3, les excluant de très nombreux postes au sein de l'armée française, de la Police nationale ou des sapeurs-pompiers. Le Défenseur des droits a été saisi en octobre 2015 de cette situation, qui peut être regardée comme une discrimination injustifiée et disproportionnée à raison de l'état de santé, prohibée par les textes internationaux ratifiés par la France, le Préambule de la Constitution de 1946 et la loi française [171].

Pour ces raisons, une mise à plat globale du référentiel Sigycop et de l'instruction de 2003 est nécessaire. Et, plus largement, il conviendrait d'opérer un état des lieux des dispositions légales et réglementaires excluant de manière disproportionnée et injustifiée les PVVIH de certaines professions, formations et concours afin que celles-ci soient abrogées. De surcroît, il serait pertinent de réaliser un recensement et un repérage des professions qui freinent l'entrée des PVVIH en raison des représentations fausses liées à leur séropositivité au VIH afin de faire un rappel à la loi minima.

L'article R. 3112-2 et 4 du code de la santé publique rend obligatoires, pour les personnels particulièrement exposés, certaines vaccinations dont le BCG. Il s'agit des étudiants des filières médicales et paramédicales, sanitaires et sociales et des personnes exposées travaillant dans certains établissements et organismes. Le BCG étant contre indiqué chez les PVVIH, cette obligation constitue une barrière à l'accès à ces professions. Suite à la levée de l'obligation vaccinale par le BCG en population générale en 2007, le BCG est resté obligatoire pour les professionnels de santé et les étudiants des filières sus-citées. Cette vaccination n'ayant pas démontré son efficacité chez l'adulte et les professionnels, le Haut Conseil de la santé publique s'est prononcé à travers son avis du 5 mars 2010 pour la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les professionnels de santé et du secteur médico-social. Cet avis n'a pas été suivi d'une modification de l'obligation jusqu'à ce jour. Le Haut Conseil de la santé publique, à nouveau saisi, a réitéré sa position en recommandant dans son avis [172] de mars 2017 la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les étudiants des carrières sanitaires et sociales et les professionnels, visés par les articles R.3112-1 C et R.3112.2 du code de la santé publique.

Toutefois, plus de 7 ans après que le HCSP ait rendu son 1<sup>er</sup> avis, les recommandations et non recommandations vaccinales n'ont pas été implémentées dans le code de la santé publique (CSP), ce qui constitue un obstacle pour les PVVIH souhaitant intégrer les filières médicales, paramédicales, sanitaires et sociales. C'est le cas pour les métiers de la petite enfance où des cas de refus d'embauche ou d'entrées en formation ont été documentés par les associations de lutte contre le Sida. Le CSP doit être modifié en tenant compte des avis du HCSP et l'ensemble des dispositions légales et réglementaires excluant de manière disproportionnée et injustifiée les PVVIH de certaines professions et formations doivent être abrogés à l'ère des traitements hautement efficaces.

## Améliorer l'accès au crédit des PVVIH

La question de l'accès au crédit se pose avec une acuité particulière pour les PVVIH. Elles sont considérées comme en situation de risque de santé aggravé pour la souscription de l'assurance emprunteur qui conditionne l'obtention du prêt. Une démarche engagée depuis 1991 a abouti à la convention AERAS « S'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé », laquelle a permis de faire progresser l'accès à l'assurance et au crédit pour ces personnes, en particulier pour les crédits à la consommation.

Toutefois, l'accès à l'emprunt professionnel ou immobilier reste très difficile pour les PVVIH alors même que le bénéfice des trithérapies sur le pronostic est documenté : « *L'efficacité à long terme et continue des ART conduit à une espérance de vie suffisamment longue pour garantir un emprunt-logement par beaucoup de personnes séropositives* », conclut une étude européenne multicentrique récente [173].

Dans tous les cas, ce parcours AERAS est vécu de manière extrêmement négative. L'absence de formulaire générique, la diversité des pièces et données médicales demandées, la grande variabilité des réponses apportées, la pratique illégale d'une majoration de taux d'emprunt en cas de subrogation d'assurance, etc., découragent fortement les personnes à s'engager dans cette démarche. De plus, la fréquence des limitations d'assurance (exclusion de garantie de la perte totale et irréversible d'autonomie), l'application de surprimes (mêmes écrêtées) et la limite des montants accessibles, constituent des freins majeurs à l'accès au crédit. Les engagements des parties intéressées à améliorer leurs pratiques et à prendre en compte davantage les avancées médicales sont insuffisants.

Dans le rapport de 2013, le groupe d'experts recommandait au législateur, dans le cadre du dispositif prévu par la convention AERAS, de faire d'avantage prendre en compte par les assureurs

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)**

l'augmentation de l'espérance de vie des PVVIH en vue d'une mutualisation des risques plus adaptée à la réalité. Il conviendrait notamment de limiter les surprimes fréquemment pratiquées, d'intégrer dans les risques couverts la perte totale et irréversible de l'autonomie (PTIA) et de simplifier les démarches, en mettant notamment en place un formulaire unique pour les demandes de données médicales.

Si le « droit à l'oubli » n'a pas été acquis, des avancées ont, néanmoins, pu être obtenues à travers la fixation d'une nouvelle grille de référence, approuvée fin mars 2017 par la commission de suivi et de proposition de l'AERAS [174]. Cette grille de référence permet l'accès à une assurance emprunteur sans surprime, ni exclusion de garantie ou se rapprochant des conditions standard pour des personnes ayant souffert ou souffrant de certaines pathologies, notamment pour le VHC et le VIH [175].

Un référentiel spécifique au VIH a été mis au point : il permet l'accès à des conditions d'acceptation d'une assurance emprunteur qui se rapprochent "des conditions standard avec une surprime plafonnée, applicable par les assureurs, si elles répondent" à certains critères cumulatifs qui restent contraignants. Il s'agit de premiers pas. La grille étant révisée chaque année, des marges de progression existent pour aller vers un assouplissement des critères, un abaissement du plafond et tendre vers une évaluation des risques réaliste et conforme aux données de la science.

**Grille de référence : conditions d'accès à une assurance emprunteur dans le cadre des titres III, IV et VI 1 de la Convention AERAS. Mise à jour en date du 30/03/17.**

**Partie concernant le VIH**

Pathologies à déclarer à l'assureur lors du remplissage du questionnaire de santé sous peine de sanction (conformément aux Codes des assurances et de la mutualité) et qui permettent l'accès à l'assurance à des conditions d'acceptation se rapprochant des conditions standard (avec une surprime plafonnée, applicable par les assureurs) si elles répondent aux critères :

Types de pathologies	Définition précise	Délai d'accès à compter du diagnostic	Détail des conditions d'acceptation par garantie et surprime maximale applicable par l'assureur
Infection par le VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>-CD4 <math>\geq</math> 350/mm<sup>3</sup> sur tout l'historique ;</li> <li>-CD4 <math>\geq</math> 500/mm<sup>3</sup> et charge virale indétectable à 12 mois après le début du traitement sans rechute pendant 2 ans ;</li> <li>-Absence de stade SIDA ;</li> <li>-Absence de co-infection actuelle VHB ou VHC ;</li> <li>-Absence de co-infection passée par le VHC, sans stade de fibrose supérieur à F2</li> <li>-Absence de maladie coronarienne et d'AVC</li> <li>-Absence d'usage de substances illicites (liste des stupéfiants-Arrêté du 22/02/1990)</li> <li>-Absence de cancer en cours, ou dans les 10 années antérieures ;</li> <li>-Absence de tabagisme actif ;</li> <li>-Traitement débuté après janvier 2005.</li> </ul> <p><b>Bilan biologique de moins de 6 mois</b> avec résultats dans les normes du laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-hépatique (ALAT, ASAT, GGT) ;</li> <li>-fonction rénale (DFG) ;</li> <li>-contrôle de la glycémie à jeun, bilan lipidique</li> <li>-dosage de la cotinine urinaire négatif.</li> </ul> <p><b>Marqueurs viraux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-marqueurs VHB : Ag HBs négatif, ADN viral négatif</li> <li>- marqueurs VHC : ARN VHC négatif, avec recul de 48 semaines.</li> </ul>	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès et PTIA* : surprime plafonnée à 100 %</li> <li>- GIS** : surprime plafonnée à 100 %</li> <li>- Durée entre début de traitement et fin du contrat d'assurance emprunteur : plafonnée à 27 ans.</li> </ul>

*Il est rappelé ici que les conditions d'accès à une assurance emprunteur sur la base des surprimes mentionnées ci-dessus sont conditionnées à l'absence d'autres facteurs de risques ou pathologies existantes*

\* Perte Totale et Irréversible d'Autonomie

\*\* Garantie spécifique d'assurance invalidité

Extrait de la grille de référence AERAS :

<http://www.aeras-infos.fr/files/live/sites/aeras/files/contributed/documents/Grilledereference30mars2017.pdf>

### Lutter contre les refus de soins

Selon l'article L. 1110-3 du Code de la santé publique, aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention et aux soins, sous peine de sanctions civiles ou pénales. Ce principe est étendu aux bénéficiaires de la CMU-C et de l'aide médicale d'État (AME) depuis 2009. Le défenseur des droits [176] et les ordres professionnels [177] peuvent être saisis de ces pratiques

mais le sont trop rarement.

En dépit de cette interdiction, les PVVIH se voient encore trop souvent opposer des refus de soins, directs ou déguisés (report du rendez-vous à échéance lointaine ou à des heures tardives...), fréquents, car elles peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exclusion : leur pathologie, leur orientation sexuelle, réelle ou supposée, leur identité de genre, leur apparence, leur nationalité réelle ou supposée, et le fait qu'elles relèvent de la CMU complémentaire (CMU-C) ou de l'Aide Médicale d'Etat (AME), notamment en Île-de-France et dans les grandes villes [178]. Dans une étude par testing en France, 34 % des dentistes et 6 % des gynécologues contactés refusaient de procurer des soins à un patient du fait de sa séropositivité pour le VIH [179]. Dans l'enquête ANRS-Parcours, 6 % des immigrés subsahariens du groupe de référence déclaraient avoir déjà fait l'objet d'un refus de soins depuis leur arrivée en France (3 % par un médecin, 1 % à l'hôpital et 3 % dans une pharmacie) [180]. Cette proportion était deux fois plus élevée parmi ceux suivis pour une infection par le VIH (12 % ; 6 % par un médecin, 3 % à l'hôpital et 6 % dans une pharmacie). La principale raison du refus de soins était le fait d'être bénéficiaire de la CMU ou de l'AME et le fait d'être infecté par le VIH. Le défenseur des droits a publié début avril 2017, une étude sur les représentations des médecins libéraux sur les patients précaires qui corroborent ces chiffres et mettent en évidence que les pratiques ne se sont pas améliorées [181].

Les outils dont on dispose sont limités et peu efficaces : le conciliateur de chaque CPAM peut intervenir sur signalement d'un bénéficiaire, effectuer une instruction auprès des deux parties et aider le plaignant dans ses démarches. Le nombre de signalements parvenus aux CPAM a doublé entre 2010 et 2011. En juillet 2011, la convention médicale signée entre l'Assurance-maladie et les syndicats de médecins libéraux s'est emparée de cette question, donnant aux partenaires conventionnels un rôle d'analyse des plaintes. Le défenseur des droits peut aussi intervenir sur ce registre. En pratique, les outils à disposition sont peu utilisés. L'une des difficultés tient aux moyens de preuve, très difficiles à réunir et la difficulté à mettre en avant sa séropositivité ou sa situation sociale. C'est pourquoi, rappelons qu'il existe à ce titre des recommandations de la Conférence nationale de la santé qu'il conviendrait de suivre et que tout refus de soins doit être signalé auprès du conciliateur de la CPAM, du défenseur des droits et de l'ordre.

Les préconisations du défenseur des droits, ainsi que les recommandations de AIDES suite au testing, doivent suivre d'effets, à savoir : définir légalement les refus de soins en complétant l'article L. 1110-3 du Code de la santé publique par une typologie des principales situations caractérisant un refus de soins illégal ; inscrire les refus de soins dans le cadre des programmes régionaux relatifs à l'accès et à la prévention et aux soins des personnes les plus démunies des Agences régionales de santé et que les commissions de refus de soins soient effectives. Une meilleure information et diffusion, auprès des praticiens, des consignes d'hygiène édictées par la HAS éviterait certaines situations de discrimination et de stigmatisation des PVVIH. La reconnaissance légale du testing est également nécessaire pour permettre d'objectiver le phénomène. Un aménagement de la charge de la preuve est demandé : ce doit être au médecin de prouver qu'ils n'ont pas refusé de soigner et non au patient que les soins lui ont été refusés.

## Promouvoir une offre de santé sexuelle spécifique

La stratégie nationale de santé sexuelle lancée début 2017 [182] fait de la promotion de santé sexuelle et reproductive, comme l'entend l'organisation mondiale de la santé, un objectif à atteindre pour tous à l'horizon 2030.

De trop nombreuses catégories de personnes n'ont pas accès à une offre de santé sexuelle en raison d'inégalités sociales de santé (précarité, marginalisation liée à l'orientation sexuelle, l'appartenance ethnique, la consommation de produits psychoactifs, etc., indépendamment du niveau de revenu) et/ou d'inégalités territoriales de santé. Elles n'ont que très faiblement accès et recours aux ressources de droit commun en matière santé en général et de surcroît de santé sexuelle. Par suite, elles ne peuvent donc bénéficier des conseils, de l'accompagnement et des soins relatifs à la procréation, la contraception, au dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles.

Une offre de santé sexuelle spécifique est de fait un outil de réduction des inégalités sociales et territoriales de santé, car elle s'adresse aux populations les plus éloignées des systèmes de santé. La stratégie est celle d'une approche globale de la santé privilégiant des actions de proximité avec les publics visés, fondée sur une concertation et une coordination entre les acteurs du monde médical, de la prévention, de la médiation sociale et culturelle, et de l'interprétariat, du médico-social et des acteurs communautaires, avec une attention particulière à l'autonomie de l'individu, en tenant compte de sa spécificité, ses choix et son consentement éclairé à s'insérer dans un parcours de santé sexuelle sans aucune coercition.



Dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie et le suivi des personnes vivant avec les maladies chroniques ou exposées, ce qui est le cas des PVVIH et des publics vulnérables au VIH et autres infections sexuellement transmissibles, la prévention est un élément majeur qui nécessite un suivi hors et dans les structures de soins. Ce schéma invite les différents acteurs à agir dans une vision globale des parcours de santé, des soins et de vie des personnes accompagnées.

Des expérimentations d'offre de santé sexuelle ont été menées sous forme d'accompagnement des parcours en partenariat entre les soignants et les acteurs associatifs [183]. Des besoins non couverts en matière de santé sexuelle ont ainsi été identifiés, notamment dans le domaine de la proctologie, la psychologie, la sexologie, l'addictologie et la réduction des risques et des dommages à l'usage des produits psycho-actifs par voie intraveineuse dans un contexte sexuel chez les hommes ayant des rapports avec des hommes, dans celui de l'accompagnement Prep pour les personnes à haut risque d'acquisition du VIH ou encore des parcours de transition pour les personnes transgenres. Ces parcours donnent lieu à des interventions pluridisciplinaires et apportent aux soignants, aux associatifs et aux personnes inscrites dans cette démarche, une nette satisfaction.

L'offre en santé sexuelle doit être développée auprès des populations en situation de vulnérabilité sexuelle, indépendamment de la régularité de leur séjour, en leur assurant l'accès aux outils de prévention nouveaux et anciens (préservatif, dépistage, TPE, PrEP, TasP, contraception, information sur le droit en lien avec les violences sexuelles, sur le droit à l'IVG, etc.) en évitant les interlocuteurs multiples et en parallèle d'un accompagnement socio-juridique adapté.

## Rôle des associations

Les associations ont un « savoir-faire » spécifique, qui repose sur une approche globale de la santé des PVVIH, dans toutes ses composantes, sociale, juridique, médicale, affective et professionnelle. La prise en charge associative n'est pas redondante avec la prise en charge sanitaire des personnes, mais complémentaire. Lieux d'expression différents de l'hôpital et le plus souvent non médicalisés, elles complètent les réponses apportées par la sphère médicale sur les effets indésirables, la sexualité et le désir d'enfant, la procréation naturelle etc. Par exemple, il n'est pas rare que les PVVIH soient informés de l'action Tasp des traitements ARV dans les associations car leurs médecins n'avaient jamais abordé cette question. Les actions associatives de reconnaissance et prise en compte des compétences développées par les personnes, de diffusion de l'information, renforcent les capacités des personnes à agir et à participer aux décisions les concernant, favorisent l'adhésion au projet de soins, réduisent l'anxiété et améliorent la qualité de vie.

Certaines associations se sont spécialisées dans la prise en charge sociale et juridique des PVVIH, notamment les plus précaires, et dans la réinsertion professionnelle. Certaines actions souffrent toutefois d'un manque de reconnaissance et de soutien des institutions.

Les associations spécialisées ont su développer un travail en réseau avec les professionnels de santé, notamment dans le cadre des COREVIH, au bénéfice des PVVIH et des soignants. Le recours aux associations découle aussi de la complexification de la prise en charge sociale et médicale alors qu'en parallèle les offres de droit commun se sont restreintes. Les associations doivent continuer à développer une composante d'information, d'autosupport, de convivialité et d'accompagnement global, prenant en compte la diversité des besoins et des publics pour favoriser l'inclusion des PVVIH, renforcer leur tissu relationnel et leur autonomie. Les pouvoirs publics doivent garantir aux associations réalisant cet accompagnement pluridisciplinaire un cadre favorisant la pérennité de leurs actions.



## Points forts

- Malgré la chronicisation de la maladie, l'infection par le VIH n'est pas devenue une maladie comme les autres et reste entachée de représentations fausses, de stigmatisations et de discriminations.
- La prise en charge des PVVIH doit dépasser les seuls aspects biomédicaux en faveur d'une approche coordonnée avec l'ensemble des acteurs médico-sociaux et associatifs, afin d'éviter les ruptures dans le parcours de soins.
- Pour les PVVIH cumulant des facteurs de vulnérabilité, l'accompagnement social dès le début de la prise en charge est primordial afin d'assurer des conditions de vie décentes.
- La prise en charge ambulatoire hospitalière manque de moyens humains et de valorisation malgré la hausse des files actives de PVVIH.
- Entre un tiers et la moitié des personnes immigrées subsahariennes vivant avec le VIH ont été infectées en France et non dans leur pays d'origine.
- La rédaction du protocole de soins doit être la plus complète possible, surtout en cas d'affections multiples et complexes, pour faciliter leur prise en charge après validation par le médecin-conseil. Il existe encore trop de restes à charge pour les PVVIH.
- En 2016, la CMU dite de base a été intégrée au sein de l'Assurance maladie, mais pas l'AME.
- Seul un quart des PASS satisfait aux critères d'exigence fixés et leur budget est insuffisant. Un bilan de santé comprenant une sérologie VIH n'est proposé que dans un nombre limité de PASS.
- La reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH) peut permettre une aide au retour à l'emploi et donne une priorité d'accès à diverses aides à l'emploi et à la formation.
- En cas de recours aux prestations sociales, il est préférable de privilégier les droits acquis auprès de l'Assurance Maladie Invalidité.
- Il est difficile de faire reconnaître les effets invalidants du VIH auprès d'instances peu sensibilisées à cette pathologie. Les motivations des décisions de taux de handicap ne sont pas accessibles.
- Le VIH touche surtout des populations déjà désavantagées sur le marché du travail et elles ont un sur-risque de chômage. Plus d'un quart des PVVIH dépendent d'un minima social pour vivre.
- L'accès à un logement ou à un hébergement sont rendus difficiles et très longs par la pénurie de l'offre par rapport à la hausse des demandes.
- Les PVVIH avançant en âge, la formation des personnels des maisons de retraite et EHPAD pour l'accueil des PVVIH est nécessaire pour lutter contre les peurs dues au statut sérologique.
- Les modalités de financement des médicaments dont les antirétroviraux dans les EHPAD peuvent être un frein à l'admission des PVVIH dans ces établissements.
- Les PVVIH étrangères originaires de pays où l'accès au traitement n'est pas garanti n'obtiennent pas systématiquement un titre de séjour pour raisons médicales et peuvent faire l'objet de mesure d'éloignement.
- Le recours à l'interprétariat médico-social professionnel pour les publics non francophones est rendu difficile par son coût.
- Les personnes transgenres sont très discriminées dans leur accès aux droits. La reconnaissance administrative et juridique de l'identité de genre et du changement d'état civil restent très difficiles.

- L'accès effectif aux soins et la continuité des soins ne sont pas toujours respectés en milieu pénitentiaire. L'élaboration et le renouvellement des protocoles d'ALD ne sont pas initiés pendant l'incarcération.
- Les outils de réduction des risques liés à l'usage de drogues ou sexuels, le TPE et les programmes d'échanges de seringues, ne sont pas accessibles en milieu pénitentiaire.
- La situation préoccupante de l'Outre-mer, due à la prévalence du VIH non dépisté très élevée, mérite que des actions spécifiques de prévention et de dépistage soient menées.
- L'interdiction des soins funéraires de conservation pour les PVVIH est vécue comme discriminante et complique l'accès au corps pour les proches des défunts et leur travail de deuil.
- Le rôle des associations communautaires et d'auto-support est essentiel pour le soutien, l'orientation, l'accès aux droits et le maintien dans un parcours de vie et de santé.

## *Le groupe d'experts recommande :*

- de renforcer les moyens des services impliqués dans la prise en charge ambulatoire du VIH et de revaloriser les consultations des patients en situation complexe.
- de mettre en place, dès le début de la prise en charge et au cours du suivi, une évaluation socio-juridique de l'accès aux droits, de l'insertion dans l'emploi et des ressources nécessaires aux besoins fondamentaux.
- de promouvoir la mise en place d'études permettant de suivre l'évolution des indicateurs sociaux des PVVIH et des populations clés vulnérables au VIH et aux hépatites.
- que la rédaction du protocole de soins soit la plus complète possible, surtout en cas d'affections multiples et complexes, afin d'éviter les restes à charge.
- aux MDPH, de respecter les délais légaux d'instruction des dossiers de 4 mois, de donner la motivation des décisions de taux de handicap et de s'adapter aux spécificités du VIH.
- que l'AME soit fusionnée avec l'Assurance maladie afin d'améliorer l'accès aux soins et à la prévention des étrangers en situation de vulnérabilité.
- de relever le seuil de ressources des CMU-C, AME et ACS à la hauteur du SMIC.
- d'assurer l'accès aux PASS à toute personne démunie, conformément à la loi, et de leur attribuer des financements à la hauteur des enjeux.
- que la prise en charge du VIH relève automatiquement du fonds pour les soins urgents et vitaux si elle ne peut pas être prise en charge par une couverture maladie de droit commun.
- de mettre en place des formations en médiation en santé, de favoriser le recours à la médiation en santé et de permettre la création de postes de médiateurs par des moyens dédiés.
- de mettre en place un dispositif public d'interprétariat médico-social professionnel pour les publics non francophones, accessible à tous les acteurs médico-sociaux, avec un financement pérenne.
- de développer des programmes de prévention primaire de l'infection par le VIH, notamment pour les migrants d'Afrique subsaharienne dont une large part se contamine en France.
- de permettre un accès rapide à un titre de séjour donnant droit au travail pour tout étranger résidant de manière stable en France, condition nécessaire à l'accès à l'assurance maladie.
- de favoriser le dépistage dans le droit commun des personnes migrantes par la mise en place d'un bilan de santé global librement consenti, et réalisé hors de toute procédure de médecine de contrôle.
- de garantir que l'évaluation et l'accès au droit au séjour pour raison médicale s'opèrent dans le respect des instructions du ministère de la santé et du respect du secret médical.
- de supprimer les franchises et forfaits pour les bénéficiaires des minimas sociaux d'un montant inférieur à celui du SMIC, afin de ne pas aggraver leur précarité.
- de renforcer l'offre d'hébergements adaptés, de soutenir l'accès au logement social et de favoriser le maintien dans le logement des PVVIH cumulant des facteurs de vulnérabilité.
- de préparer le plus tôt possible le calcul des droits aux différents régimes de retraite avec l'aide d'un conseiller retraite.

- d'intégrer dans le suivi social des PVVIH l'information sur les dispositifs de ressources et d'hébergement ou de maintien à domicile afin de préserver des conditions de vie dignes aux PVVIH vieillissantes
- de former les personnels des maisons de retraite et des EHPAD sur l'accueil des PVVIH en institution et que le financement des médicaments coûteux, dont les ARV, soit assuré dans les EHPAD afin de ne plus être un frein à l'admission des PVVIH.
- de lutter contre les refus de soins dont font l'objet les bénéficiaires de l'AME, de la CMU-C et de l'ACS et les PVVIH du fait de leur pathologie.
- d'améliorer l'entrée dans le parcours de santé des usagers de drogues par une mobilisation des acteurs de 1ère ligne et de soutenir le développement des actions « hors les murs » des CSAPA/CAARUD en leur en donnant les moyens financiers.
- de réviser certains éléments répressifs de la loi du 13 avril 2016 et de promouvoir un cadre légal favorisant la protection sanitaire des travailleur-ses du sexe.
- de détacher de tout protocole psychiatrique les parcours de transition des personnes transgenres et d'instaurer pour elles une procédure de changement d'état civil déclarative, libre et gratuite.
- d'intensifier les programmes de prévention et de dépistage en Outre-mer pour avoir un impact significatif sur la transmission du VIH.
- de veiller à l'application de la levée d'interdiction des soins funéraires de conservation au 1er janvier 2018, comme prévu par la loi.
- de dépénaliser la transmission du VIH et que les acteurs de la lutte contre le VIH intègrent la prévention du risque pénal dans leurs actions.
- d'abroger l'ensemble des dispositions excluant de manière disproportionnée et injustifiée les PVVIH de certaines professions et formations.
- de promouvoir et soutenir une approche pluridisciplinaire associative et institutionnelle et la mise en place d'initiatives communautaires de soutien par les pairs, dont les projets en santé sexuelle.
- de garantir aux associations qui assurent cet accompagnement pluridisciplinaire un cadre juridique et financier favorisant la pérennité de leurs actions.

#### *Dans les lieux de privation de liberté :*

- de systématiser et de renouveler la proposition de dépistage au cours de l'incarcération, et de faciliter la réalisation des TROD par des intervenants extérieurs habilités.
- de respecter le principe d'équivalence avec le milieu ouvert pour les mesures de prévention et de RdR, notamment par la mise en place de programmes d'échanges de seringues, d'accès au TPE et à la PrEP.
- de favoriser l'accompagnement des usagers de drogues en prison par les spécialistes de la prise en charge des addictions (CSAPA et CAARUD).
- de développer le dispositif de télémedecine pour les consultations, ce qui permettrait de réduire les extractions, d'accéder aux spécialistes et d'éviter les ruptures de suivi de traitement.

## Références

- [1] Dray-Spira R, Wilson d'Almeida K, Aubrière C, Marcellin F, Spire B, Lert F, et al. État de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;26-27:285-92.
- [2] Lert F, Annequin M, Tron L, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, et al. Situation socioéconomique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;26-27:293-9.
- [3] Roux P, Demoulin B, Sogni P et al, et le groupe Vespa2. La co-infection par le virus de l'hépatite C chez les personnes infectées par le VIH : données de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(26-27):314-20
- [4] Lert F, Annequin M, Tron L, et al, et le groupe Vespa2. Situation socioéconomique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital en France métropolitaine en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(26-27):293-9.
- [5] Roux P, Demoulin B, Sogni P et al, et le groupe Vespa2. La co-infection par le virus de l'hépatite C chez les personnes infectées par le VIH : données de l'enquête ANRS-Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(26-27):314-20
- [6] Lekas HM, Siegel K, Leider J. Challenges facing providers caring for HIV/HCV-coinfected patients. Qual Health Res. 2012; 22(1):54-66
- [7] Marsicano E, Lert F, Hamelin C, Dray Spira R. Les personnes vivant avec le VIH face aux discriminations en France métropolitaine. Population et Sociétés. 2014;516:1-4.
- [8] Marsicano E, Hamelin C, Lert F. Ça se passe aussi en famille Les discriminations envers les personnes vivant avec le VIH/sida en France. Terrains et travaux. 2016;29:65-83.
- [9] Marcellin F, Suzan-Monti M, Vilotich A, Sagaon-Teyssier L, Mora M, Dray-Spira R, Preau M, Lert F, Spire B and ANRS-Vespa2 Study Group. Disclosure of HIV Status Beyond Sexual Partners by People Living with HIV in France: A Call for Help? Results from the National Cross-Sectional Survey ANRS-VESPA2. AIDS Behav. 2017;21:196-206.
- [10] Feuillet P, Lert F, Tron L, Aubrière C, Spire B, Dray-Spira R, and ANRS-Vespa2 Study Group. Prevalence of and Factors Associated with Depression among People Living with HIV in France. HIV Medicine, 2016 ; DOI: 10.1111/hiv.12438
- [11] Carrieri MP, Marcellin F, Fressard L, Préau M, Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Guagliardo V, Mora M, Roux P, Dray-Spira R, Spire B and ANRS-Vespa2 Study Group. Suicide risk in a representative sample of people receiving HIV care: Time to target most-at-risk populations (ANRS VESPA2 French national survey). Plos One. 2017;1-14. DOI:10.1371/journal.pone.0171645
- [12] Comité médical pour les exilés et Centre d'accueil et d'orientation de Médecin du Monde
- [13] Permanences d'accès aux soins de santé
- [14] Desgrées du Loû A et Lert F. Parcours de vie et santé des Africains immigrés en France. Paris: La Découverte; Juin 2017. 367 p. ISBN 978-2-7071-5645-3
- [15] Gosselin A, Desgrées du Loû A, Lelievre E, Lert F, Dray Spira R, Lydie N, et al. Migrants subsahariens : combien de temps leur faut-il pour s'installer en France ? Population et Sociétés. 2016;533:1-4.
- [16] Desgrées-du-Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Gosselin A, Supervie V, Panjo H, et al. Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013. Euro Surveill. 2015;20(46).
- [17] Desgrées du Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Gosselin A, Supervie V, Panjo H, et al. Migrants subsahariens suivis pour le VIH en France: combien ont été infectés après la migration? Estimation dans l'étude ANRS-Parcours. Bull Epidemiol Hebd. 2015;40-41:752-7.
- [18] Desgrées-du-Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Le Guen M, Gosselin A, Panjo H, et al. Is hardship during migration a determinant of HIV infection? Results from the ANRS PARCOURS study of sub-Saharan African migrants in France. AIDS. 2016;30(4):645-56.
- [19] Gosselin A, Lelievre E, Ravalihasy A, Lydie N, Lert F, Desgrées du Lou A, et al. "Times Are Changing": The Impact of HIV Diagnosis on Sub-Saharan Migrants' Lives in France. PloS one. 2017;12(1):e0170226.

- [20] De Monteynard LA, Matheron S, Gilquin J, et al. Influence of geographic origin, sex, and HIV transmission group on the outcome of first-line combined antiretroviral therapy in France. *AIDS* 2016;30(14):2235-46
- [21] Article R 111-4 du CSS issu du décret n°2017-240 du 24 février 2017 - art. 1
- [22] Sauf pour les personnes mentionnées à l'article D 160-2, II du CSS, telles les réfugiés, les membres de famille d'un assuré ou les personnes prises en charge par un établissement social ou médico-social.
- [23] <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/10/AFSS1713741A/jo>.
- [24] Martin P., <https://lectures.revues.org/21613>
- [25] [http://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/inc\\_version\\_finale\\_1.pdf](http://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/inc_version_finale_1.pdf)
- [26] Vignier N, Bouchaud O., Ravalihasy A., Gosselin A., Pannetier J., Lert F., Bajos N., Lydié N., Desgrées du Loû A., Dray-Spira R., et le groupe PARCOURS. Accès à une couverture maladie parmi les migrants originaires d'Afrique subsaharienne vivant en Ile de France. *AFRAVIH* 2016. Bruxelles. Avril 2016. <https://www.youtube.com/watch?v=G2BPfNk5RoE>
- [27] La liste des titres de séjour donnant accès à l'Assurance maladie a été revue à cette occasion dans un arrêté du 11 mai 2017.  
[https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?numJO=0&dateJO=20170511&numTexte=138&pageDebut=&pageFin](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20170511&numTexte=138&pageDebut=&pageFin)
- [28] Article L.251-1 CASF.
- [29] Article L.251-2 CASF.
- [30] Boisguérin B et Haury B, « Les bénéficiaires de l'AME en contact avec le système de soins », *Etudes et résultats*, n°645, juillet 2008. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er645.pdf>
- [31] Défenseur des Droits, *Les refus de soins opposés aux bénéficiaires de la CMU-C, de l'ACS et de l'AME*, 2014.  
[http://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/ddd\\_r\\_20140301\\_refus\\_soins.pdf](http://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/ddd_r_20140301_refus_soins.pdf)
- [32] Goasguen C et Sirugue C, *Rapport parlementaire d'information sur l'évaluation de l'aide médicale d'Etat*, novembre 2015. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-info/i3196.asp>
- [33] Avis sur l'accès aux soins des plus démunis, CNLE, 2011 :  
[http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Avis\\_CNLE\\_sur\\_acces\\_aux\\_soins\\_version\\_finale\\_050711\\_2\\_\\_\\_\\_3\\_.pdf](http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_CNLE_sur_acces_aux_soins_version_finale_050711_2____3_.pdf) Les droits fondamentaux des étrangers, Défenseur des droits, mai 2016.  
[https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/736160170\\_ddd\\_rapport\\_droits\\_et\\_rangers.pdf](https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/736160170_ddd_rapport_droits_et_rangers.pdf)
- [34] <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/3/AFSS1637751D/jo/texte>
- [35] Source CNAMTS: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php>
- [36] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2384693>
- [37] Article 2224 du Code civil
- [38] Article L.254.1 du CASF
- [39] Circulaire DHOS, DSS, DGAS n°2005-141 du 16 mars 2005
- [40] Circulaire DSS/2A/DGAS/DHOS 2008-04 du 07.01.2008
- [41] Loi n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions.
- [42] Helfter C « *Permanences d'accès aux soins de santé : le bouclier social de l'hôpital* », *ASH*, 2014;2851: 32-35.
- [43] [http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/CNLE\\_Chiffres\\_Cles\\_2015.pdf](http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/CNLE_Chiffres_Cles_2015.pdf)
- [44] Médecins du Monde « Observatoire de l'accès aux droits et aux soins de la mission France– Rapport 2015 »
- [45] Helfter C. « *Permanences d'accès aux soins de santé:le bouclier social de l'hôpital* », *ASH*, 2014;2851: 32-35.
- [46] Annequin M, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, and the A-VSG. Increase in Unemployment over the 2000's: Comparison between People Living with HIV and the French General Population. *PloS one*. 2016;11(11):e0165634.
- [47] Annequin M, Lert F, Spire B, Dray-Spira R, Group VS. Has the employment status of people living with HIV changed since the early 2000s? *AIDS*. 2015;29(12):1537-47.
- [48] D'Almeida W K, Lert F, Spire B, Dray-Spira R. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: socio-economic status still plays a role in the era of cART. Results from the ANRS-VESPA 2 study, France. *Antivir Ther*. 2016;21(8):661-70.
- [49] [http://www.cnsa.fr/documentation/dt\\_vih\\_et\\_handicap\\_vf.pdf](http://www.cnsa.fr/documentation/dt_vih_et_handicap_vf.pdf)



**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)**

- [50] <http://www.arcas-sante.org/nos-missions/accompagner-vers-une-meilleure-qualite-de-vie/reconnaissance-de-la-qualite-de-travailleur-handicape-rth-rqth/>
- [51] <http://www.agefiph.fr/Entreprises> et <http://www.fiphfp.fr/Au-service-des-employeurs>
- [52] Loi du 11 février 2005
- [53] Arrêté du 5 mai 2017 relatif au modèle de formulaire de certificat médical pour une demande auprès des maisons départementales des personnes handicapées NOR : AFSA1707480A. Le formulaire CERFA 13878\*01 est abrogé. [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000034602798](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034602798)
- [54] Décret n°2017-122 du 1er février 2017, Réforme des minima sociaux
- [55] Décret n° 2015-387 du 3 avril 2015
- [56] Guide « Handicap et VIH », CNSA, 2017: [http://www.cnsa.fr/documentation/dt\\_vih\\_et\\_handicap\\_vf.pdf](http://www.cnsa.fr/documentation/dt_vih_et_handicap_vf.pdf)
- [57] Cerfa n° 13878\*01. Depuis le décret n° 2015-1746 du 23 décembre 2015 relatif au certificat médical MDPH, la durée de validité du certificat médical est passée de 3 à 6 mois.
- [58] [http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/Guide\\_AIDES\\_certificat\\_MDPH\\_bassedef\\_septembre2010.pdf](http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/Guide_AIDES_certificat_MDPH_bassedef_septembre2010.pdf)
- [59] [http://convention2016.ameli.fr/wp-content/uploads/2016/11/Assurance-Maladie\\_Synthese\\_Convention\\_2016.pdf](http://convention2016.ameli.fr/wp-content/uploads/2016/11/Assurance-Maladie_Synthese_Convention_2016.pdf)
- [60] [http://www.logement.gouv.fr/IMG/pdf/2017.01.03decret\\_un\\_chez\\_so\\_i\\_d\\_abord.pdf](http://www.logement.gouv.fr/IMG/pdf/2017.01.03decret_un_chez_so_i_d_abord.pdf)
- [61] <http://www.assemblee-nationale.fr/14/ta/ta0878.asp>
- [62] [http://www.cnsa.fr/documentation/dt\\_vih\\_et\\_handicap\\_vf.pdf](http://www.cnsa.fr/documentation/dt_vih_et_handicap_vf.pdf)
- [63] Par téléphone au 3960 ou par l'espace personnel sur le web, ou auprès d'un conseiller retraite Agirc-Arrco en contactant le 0820200189
- [64] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006745132&dateTexte=&categorieLien=cid>
- [65] <http://www.actuparis.org/spip.php?article5503>
- [66] <http://www.corevih-haute-normandie.fr/medias/File/commission%20de%20travail/documents%20information/Maquette%20Journal%20Vieillir%20conf%20consensus%20commu.pdf>
- [67] [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Etude\\_PVVIH\\_vieillissantes\\_mars\\_2013\\_DGS\\_Pleinsens-1-2.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Etude_PVVIH_vieillissantes_mars_2013_DGS_Pleinsens-1-2.pdf)
- [68] <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsds-2-n-96-10-du-8-janvier-1996-relative-a-laide-a-domicile-aux-patients-atteints-du-v-i-h-sida/>
- [69] [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Politiquedu\\_medicament\\_en\\_EHPAD\\_final.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Politiquedu_medicament_en_EHPAD_final.pdf)
- [70] Rapport de l'IGAS RM 2011-113P sur le financement des soins dispensés dans les établissements pour personnes âgées -Evaluation de l'option tarifaire dite globale, N. Destais, V. Ruol, M. Thierry, octobre 2011
- [71] Actes de la journée de la société française de gériatrie et gérontologie « vieillir avec le VIH ». <http://www.infectiologie.com/fr/journees-2016.html>
- [72] Loi no 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025005833&dateTexte=20170624>
- [73] CONSEIL NATIONAL DES POLITIQUES DE LUTTE CONTRE LA PAUVRETE ET LES EXCLUSIONS SOCIALES. [http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Avis\\_du\\_CNLE\\_sur\\_Conference\\_lutte\\_contre\\_la\\_pauvrete\\_8\\_janvier\\_2013.pdf](http://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CNLE_sur_Conference_lutte_contre_la_pauvrete_8_janvier_2013.pdf)
- [74] LOI n° 2016-274 du 7 mars 2016 relative au droit des étrangers en France <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032164264&categorieLien=id>
- [75] [www.odse.eu.org](http://www.odse.eu.org)
- [76] [http://www.odse.eu.org/IMG/pdf/VF2\\_Brochure\\_ODSE\\_mars\\_2017.pdf](http://www.odse.eu.org/IMG/pdf/VF2_Brochure_ODSE_mars_2017.pdf)
- [77] Article R.4127-47 du Code de la santé publique
- [78] Article 90 de la loi/ Art. L. 1110-13 du CSP et décret n° 2017-816 du 5 mai 2017
- [79] <http://www.sante.gouv.fr/les-permanences-d-acces-aux-soins-de-sante-pass,14740.html>
- [80] Article L.254-1 du CASF et circulaire DHOS/DSS/DGAS du 16 mars 2005
- [81] [http://solipam.fr/IMG/pdf/cnnse\\_2014\\_prise\\_en\\_charge\\_et\\_accompagnement\\_des\\_femmes\\_en\\_situation\\_de\\_precaire\\_ou\\_de\\_vulnerabilite-2.pdf](http://solipam.fr/IMG/pdf/cnnse_2014_prise_en_charge_et_accompagnement_des_femmes_en_situation_de_precaire_ou_de_vulnerabilite-2.pdf)
- [82] Aubin C, Jourdain-Menninger D, Emmanuelli J. et al. *Prostitutions : les enjeux sanitaires*, Paris: IGAS; 2012. [http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapp\\_orts-publics/124000667/0000.pdf](http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapp_orts-publics/124000667/0000.pdf) ).

- [83] Jakšić Milena, *La traite des êtres humains en France, De la victime idéale, à la victime coupable*, Paris, CNRS Editions, 2016, 304 p.
- [84] Mainsant G «Gérer les contradictions du droit par le bas. Logiques de police en concurrence dans le contrôle de la prostitution de rue à Paris», *Actes de la recherche en sciences sociales*, n°198, 2013, p. 22-35.
- [85] HAS. Evaluation de santé publique « État de santé des personnes en situation de prostitution et des travailleurs du sexe et identification des facteurs de vulnérabilité sanitaire ». janvier 2016.
- [86] Pénalisation du client et/ou pénalisation du/de la travailleuse sexe et/ou pénalisation de l'activité.
- [87] Médecins du Monde, Lotus Bus, *Enquête auprès des femmes chinoises se prostituant à Paris* <http://www.medecinsdumonde.org/fr/actualites/publications/2012/12/14/les-travailleuses-du-sexe-chinoises-paris-face-aux-violences>
- [88] Numéro spécial, « HIV and sex workers», *The Lancet*, 22 juillet 2014
- [89] Reeves Aaron et al., "National sex work policy and HIV prevalence among sex workers: an ecological regression analysis of 27 European countries", *The Lancet*, 24 janvier 2017
- [90] Grisélidis, Les Amis du Bus des Femmes, le STRASS, Entractes, AIDES, Cabiria, Acceptess-T, Autres Regards et Arcat.
- [91] Le Bail H, Rassouw N (sous dir.), Du difficile équilibre entre sécurité, précarité et indépendance après le vote de la Loi de lutte contre le système prostitutionnel, non publié, 2017.
- [92] Décret n° 2017-281 du 2 mars 2017 approuvant le référentiel national de réduction des risques en direction des personnes prostituées et complétant le code de la santé publique (NOR: AFSP1703582D)
- [93] Pommier J.D, Michard F, Yeni P et al. Évaluation des caractéristiques médico-sociales des personnes transgenres infectées par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses* 2011, (41), p.72–75
- [94] Sevelius et al. Antiretroviral Therapy Adherence Among Transgender Women Living With HIV. *JANAC* 21(3):256-64. 2010
- [95] Alessandrin A, Espineira K, *La transphobie*, juillet 2014 / Alessandrin Arnaud, « La transphobie en France : insuffisance du droit et expériences de discrimination », in *Les Cahiers du Genre*, n°60, 2016/1
- [96] D'Almeida Wilson K, Lert F, Berdougou F, Transsexuel-le-s : conditions et style de vie, santé perçue et comportements sexuels. Résultats d'une enquête exploratoire via internet du 7 mai au 1er juin 2007. In *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, juillet 2008, n°27
- [97] Zeggar H, Dahan M. Évaluation des conditions de prise en charge médicale et sociale des personnes trans et du transsexualisme. Paris : Inspection générale des affaires sociales ; 2012. 107 p. URL : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/124000209/index.shtml>
- [98] Alessandrin A. Du « transsexualisme » aux devenir Trans. Thèse de doctorat : Sociétés, Politique, Santé publique. Sociologie : Bordeaux 2 : 2012. URL : <http://www.theses.fr/2012BOR21923/document>
- [99] Titre III de la loi n°2017-86 du 27 janvier 2017, relative à l'égalité et à la citoyenneté
- [100] Article 56 de la loi n°2016- 1547 du 18 novembre 2016 de modernisation de la justice du XXIe siècle
- [101] AIDES, Droit au séjour pour soins, Rapport de l'Observatoire des malades étrangers, 2015
- [102] Décision cadre du Défenseur des droits MLD-MSP-2016-164
- [103] Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M et al. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. *Enquête Prévacar*, 2010. *BEH* 2012 (10-11) : 131-134
- [104] «Rapport d'évaluation du plan d'actions stratégiques 2010-2014 relatif à la politique de santé des personnes sous main de justice», Inspection générale des affaires sociales et Inspection générale des services judiciaires- novembre 2015. [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-050R\\_Sante\\_Justice.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-050R_Sante_Justice.pdf)
- [105] Conférence de consensus. Intervention du médecin auprès des personnes en garde à vue. Texte des recommandations. Paris : ANAES ; 2004. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Garde\\_vue\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Garde_vue_long.pdf)
- [106] <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-02/a0020199.htm>
- [107] Instruction DGS/MC1/R12 no2010-297 du 29 juillet 2010 relative aux procédures concernant les étrangers malades atteints de pathologies graves [http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-05/ste\\_20110005\\_0100\\_0086.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-05/ste_20110005_0100_0086.pdf)
- [108] Guide méthodologique 2012 -Prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice - [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir\\_36019.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir_36019.pdf)

- [109] État des lieux et recommandations sur l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Enquête nationale auprès des professionnels de santé sur les conditions de réalisation de l'éducation pour la santé en milieu pénitentiaire. Paris, INPES 2012. URL : [www.inpes.sante.fr/30000/pdf/sante-penitentiaire.pdf](http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/sante-penitentiaire.pdf)
- [110] Chemlal K, Bouscaillou J, Jauffret-Roustide M et al. Offre de soins en milieu carcéral en France : infection par le VIH et les hépatites. Enquête Prévacar, 2010. BEH 2012 (10-11) : 131-134
- [111] [http://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV\\_comprehensive\\_package\\_prison\\_2013\\_eBook.pdf](http://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV_comprehensive_package_prison_2013_eBook.pdf)
- [112] <https://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/synthese-reduction-des-risques>
- [113] [http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/2011-01-20\\_nva\\_fr\\_politique\\_publicque.pdf](http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/2011-01-20_nva_fr_politique_publicque.pdf)
- [114] <http://www.drogues.gouv.fr/la-mildecapublication/guide-traitements-de-substitution-aux-opiaces-tso-milieu-carceral#sthash.jt38tVmc.dpbs>
- [115] Guide méthodologique 2012. Prise en charge sanitaire des personnes placées sous-main de justice. URL : [circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir\\_36019.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir_36019.pdf)
- [116] Michel L, Jauffret Roustide M, Blanche J et al. Prévention du risque infectieux dans les prisons françaises. L'inventaire ANRS-PRIDE, 2009. BEH N° 39 (25/10/2011) - 409-12.
- [117] [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_actions\\_strategiques\\_detenus.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_actions_strategiques_detenus.pdf)
- [118] [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_methdologique\\_elaboration\\_programme\\_regional\\_telemedecine.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methdologique_elaboration_programme_regional_telemedecine.pdf)
- [119] Remy AJ, Canva V, Chaffraix F, Hadey C, Harcouet L, Terrail N, et al. L'hépatite C en milieu carcéral en France : enquête nationale de pratiques 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(14-15):277-84. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017\\_14-15\\_4.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017_14-15_4.html)
- [120] Circulaire DGOS/R1/R4/DSS/1A/1C/2A n° 2015-148 du 29 avril 2015 relative à la facturation des AAD pour les patients pris en charge en ambulatoire dans des unités sanitaires en milieu pénitentiaire. [http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-06/ste\\_20150006\\_0000\\_0065.pdf](http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2015/15-06/ste_20150006_0000_0065.pdf)
- [121] Brahmy B. Difficultés de la prise en charge médicale des personnes placées sous main de justice. Rev Prat 2013 ; 63 : 93-6
- [122] [http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih\\_feuille\\_route\\_prison\\_sidaction.pdf](http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih_feuille_route_prison_sidaction.pdf)
- [123] [https://www.sidaction.org/sites/default/files/feuille\\_de\\_route\\_prison\\_corevih\\_sidaction.pdf](https://www.sidaction.org/sites/default/files/feuille_de_route_prison_corevih_sidaction.pdf)
- [124] <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2014/022-referentiel-sante-milieu-penitentiaire.asp>
- [125] <http://www.cgplp.fr/2010/avis-du-30-juin-2010-relatif-a-la-prise-en-charge-des-personnes-transsexuelles-incarcerees/>
- [126] <http://www.cgplp.fr/wp-content/uploads/2015/02/Rapport-enq-sur-place-transsexuels-Fleury.pdf>
- [127] République Française. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. JORF du 5 mars 2002 page 4118, texte n°1).
- [128] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029362502&categorieLien=id>
- [129] "Prise en charge thérapeutique et le suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C" Chapitre 3. Organisation de la prise en charge thérapeutique et du suivi des personnes détenues infectées par le virus de l'hépatite C
- [130] Lert F, Aubriere C, D'Almeida KW, Hamelin C, Dray Spira R, groupe ANRS-Vespa2. Situation sociale et état de santé des personnes vivant avec le VIH aux Antilles, en Guyane et à La Réunion en 2011. Premiers résultats de l'enquête ANRS- Vespa2. Bull Epidemiol Hebd. 2013;26-27:300-7.
- [131] Sous la direction de Halfen S et Lydie N. Les habitants des Antilles et de la Guyane face au VIH/Sida et à d'autres risques sexuels. Paris: La documentation française; 2011.
- [132] van Melle A, Parriault MC, Basurko C, Jolivet A, Flamand C, Pigeon P, et al. Knowledge, attitudes, behaviors, and practices differences regarding HIV in populations living along the Maroni river: particularities of operational interest for Amerindian and Maroon populations. AIDS care. 2015;27(9):1112-7.
- [133] van Melle A, Parriault MC, Basurko C, Jolivet A, Flamand C, et al. Prevalence and predictive factors of stigmatizing attitudes towards people living with HIV in the remote villages on the Maroni River in French Guiana. AIDS care. 2015;27(2):160-7.

- [134] COMEDE, Médecins du monde, AIDES. Continuité des soins en Guyane [Rapport], décembre 2012.  
[http://www.migrantsoutremer.org/IMG/pdf/Continuite\\_des\\_soins\\_en\\_Guyane\\_VF3-3.pdf](http://www.migrantsoutremer.org/IMG/pdf/Continuite_des_soins_en_Guyane_VF3-3.pdf)
- [135] . Marty L, Cazein F, Pillonel J, Costagliola D, Supervie V. Mapping the HIV epidemic to improve prevention and care: the case of France. 21th International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 18-22, 2016. Abstract TUAC0203
- [136] People with AIDS. The Denver principles. URL : [http://en.wikipedia.org/wiki/People\\_With\\_AIDS](http://en.wikipedia.org/wiki/People_With_AIDS)
- [137] Beltzer N et l'équipe KABP. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Île-de-France en 2010. Paris : ORSI ; 2011 :  
[http://www.ors-idf.org/dmdocuments/plaquette\\_KABP.pdf](http://www.ors-idf.org/dmdocuments/plaquette_KABP.pdf)
- [138] Lopes S, Chansombat M, Burdet C, Simonpoli A, Zucman D, Majerholc C, Campa P, Salmon D, Elgozhi B. Prise en charge ambulatoire des patients vivant avec le VIH : état des lieux et perspectives. Poster VIH-07. Journées nationales d'infectiologie 2016, Lille
- [139] Izambert C. Logique de tri et discriminations à l'hôpital public. Vers une nouvelle morale hospitalière, dans Quand la santé décuple les inégalités, 2016, Marseille, Éditions Agone.
- [140] DE Carvalho E, 5e enquête sur les discriminations à l'encontre des personnes vivant avec le VIH : INPES, SIS Association : [www.sida-info-service.org/sites/sida/IMG/pdf/SIS\\_Rapport\\_Discri\\_2012.pdf](http://www.sida-info-service.org/sites/sida/IMG/pdf/SIS_Rapport_Discri_2012.pdf)
- [141] Koukougan C, Ghosn J. Faut-il réviser le secret médical dans la gestion de l'infection par le VIH au vu des progrès thérapeutiques ? Med Ther 2012 ; 18 : 199-204
- [142] Conseil national du sida, Avis suivi de recommandations sur la garantie du droit au secret des personnes mineures dans le cadre de leur prise en charge médicale, février 2015
- [143] LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé
- [144] Les conditions d'utilisation du dossier médical partagé ont été précisées par le décret n°2016-914 du 4 juillet 2016.
- [145] Face au déploiement à venir du dossier médical partagé, l'article 1110.4 du code de santé publique relatif au partage d'information en milieu médical a été réécrit.
- [146] Le décret n°2016-994 du 20 juillet 2016 a affiné les conditions de partage de soins entre deux professionnels, au sein d'une même équipe de soins, intervenant sur des secteurs différents, tels que le social et le sanitaire par exemple.
- [147] Le n° IV de l'article 1110.4 précise que la personne doit être informée de tout partage d'informations à son sujet et « peut exercer à tout moment son droit d'opposition à l'échange ».
- [148] L'article L. 1111-18 interdit « l'accès au DMP lors de la conclusion d'un contrat relatif à une protection complémentaire en matière de couverture des frais de santé et à l'occasion de la conclusion de tout autre contrat exigeant l'évaluation de l'état de santé d'une des parties ». Tout manquement amène à des sanctions pénales : un an de prison et 15 000 € d'amende.
- [149] DE Carvalho E, Coudray M. 5e enquête sur les discriminations à l'encontre des personnes vivant avec le VIH. Paris : INPES- SIS Association ; 2012.  
[https://www.sida-info-service.org/sites/sida/IMG/pdf/SIS\\_Rapport\\_Discri\\_2012.pdf](https://www.sida-info-service.org/sites/sida/IMG/pdf/SIS_Rapport_Discri_2012.pdf)
- [150] Enquête « VIH, hépatites et vous » (VHV) menée en 2016 auprès de 1 080 personnes qui fréquentent les actions de AIDES.
- [151] Enquête « Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Ile-de-France en 2010 », ANRS, 2010. <http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Sante-publique-Sciences-sociales/Actualites/Les-connaissances-attitudes-croyances-et-comportements-face-au-VIH-sida-en-Ile-de-France-en-2010>
- [152] REPUBLIQUE FRANÇAISE. Arrêté du 20 juillet 1998 fixant la liste des maladies contagieuses portant interdiction de certaines opérations funéraires prévues par le décret no 76-435 du 18 mai 1976 modifiant le décret du 31 décembre 1941. URL :  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000756462>
- [153] Conseil national du sida, Note valant avis sur les opérations funéraires pour les personnes décédées infectées par le VIH, 12 mars 2009 ; Haut conseil de la santé publique, Avis relatif à la révision de la liste des maladies contagieuses portant interdiction de certaines opérations funéraires, 27 novembre 2009 ; le Défenseur des droits, Rapport relatif à la législation funéraire, 29 octobre 2012 ; Haut conseil de la santé publique, Recommandations pour les conditions d'exercice de la thanatopraxie, 20 décembre 2012 ; Inspection générale des affaires sociales, Inspection générale de l'administration, Pistes d'évolution de la réglementation des soins de conservation, Rapport, juillet 2013.



- [154] Haut Conseil de la santé publique, Avis relatif à une demande d'aide à la gestion et à la maîtrise des risques concernant les conditions d'intervention des thanatopracteurs lorsqu'ils interviennent à domicile, 23 janvier 2017
- [155] le décret : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/10/2017-983/jo/texte>  
l'arrêté : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/10/AFSP1703920A/jo/texte>
- [156] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000756462>
- [157] HIV Justice Network, <http://www.hivjustice.net/>
- [158] Edwin J Bernard and Sally Cameron. *Advancing HIV Justice 2: Building momentum in global advocacy against HIV criminalisation*. HIV Justice Network and GNP+. Brighton/Amsterdam, April 2016. <https://fr.scribd.com/doc/312008825/Advancing-HIV-Justice-2-Building-momentum-in-global-advocacy-against-HIV-criminalisation>
- [159] UNAID. Ending overly broad criminalisation of HIV non-disclosure, exposure and transmission: Critical scientific, medical and legal considerations. Guidance Note. UNAID. Geneva, May 2013. [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/20130530\\_Guidance\\_Ending\\_Criminalisation](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/20130530_Guidance_Ending_Criminalisation)
- [160] UNDP, Global Commission on HIV and the Law. HIV and the Law: Risks, Rights & Health. UNDP. New York, July 2012. <http://www.hivlawcommission.org/index.php/report>
- [161] UNAID. *Ending overly broad criminalisation of HIV non-disclosure, exposure and transmission: Critical scientific, medical and legal considerations*. Guidance Note. UNAID. Geneva, May 2013
- [162] Conseil national du sida et des hépatites virales. Avis suivi de recommandations sur la pénalisation de la transmission sexuelle du VIH en France. Paris, 19 février 2015. <http://cns.sante.fr/rapports-et-avis/avis-suivi-de-recommandations-sur-la-penalisation-de-la-transmission-sexuelle-du-vih-en-france/>
- [163] Monti S et al. Criminalization of HIV transmission in France: knowledge of and concerns about HIV-related court-case verdicts in a representative sample of people living with HIV (ANRS-VESPA2 survey). Poster TUPEC590, IAS 2015, Vancouver, 21 July.2015. <http://pag.ias2015.org/PAGMaterial/eposters/2361.pdf>
- [164] Conseil national du sida et des hépatites virales. *Les recours à la justice pénale pour transmission sexuelle du VIH en France : évolution du nombre d'affaires et caractéristiques des personnes impliquées*. Poster P10, XVIème congrès national de la SFLS, Nantes, 8-9 octobre 2015. <http://cns.sante.fr/dossiers/presentations-cns-xvieme-congres-de-sfls/>
- [165] Conseil national du sida et des hépatites virales. *Risque pénal encouru par les PVVIH du fait de relations sexuelles non protégées*. Poster P11, au XVIème congrès national de la SFLS, Nantes, 8-9 octobre 2015. <http://cns.sante.fr/dossiers/presentations-cns-xvieme-congres-de-sfls/>
- [166] [https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rapport\\_discriminations\\_aides.pdf](https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rapport_discriminations_aides.pdf)
- [167] Article 16 de l'ordonnance n° 58-1270 du 22 décembre 1958 sur le statut de magistrat.
- [168] LOI organique n° 2016-1090 du 8 août 2016 relative aux garanties statutaires, aux obligations déontologiques et au recrutement des magistrats ainsi qu'au Conseil supérieur de la magistrature modifiant l'Ordonnance n° 58-1270 du 22 déc 1958 portant loi organique relative au statut de la magistrature.
- [169] Rapport « VIH, hépatites, la face cachée des discriminations », AIDES, 2015.
- [170] Article 28 de l'instruction n°2100/DEF/DCSSA/AST/AME du 1er octobre 2003 relative à la détermination de l'aptitude médicale à servir.
- [171] Pacte international relatif aux droits 1er octobre 2003 relative à la détermination de l'aptitude médicale à servir; art. 14 et art 1 du protocole 1 de la Convention européenne des droits de l'homme ; la convention 111 de l'organisation internationale du travail ; art. L.1132-1 du code du travail ; art. 225-1 et suivants du Code pénal.
- [171] [https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rapport\\_discriminations\\_aides.pdf](https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/rapport_discriminations_aides.pdf)
- [172] Avis relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels de santé listés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1 C et 2 du code de la santé publique <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=615>
- [173] Kaulich-Bartz J, Dam W, May MT and al. Insurability of HIV-positive people treated with antiretroviral therapy in Europe: collaborative analysis of HIV cohort studies. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449349>
- [174] [http://www.aeras-](http://www.aeras-infos.fr/files/live/sites/aeras/files/contributed/documents/Grilledereference30mars2017.pdf)  
[infos.fr/files/live/sites/aeras/files/contributed/documents/Grilledereference30mars2017.pdf](http://www.aeras-infos.fr/files/live/sites/aeras/files/contributed/documents/Grilledereference30mars2017.pdf)
- [175] [http://www.aeras-](http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html)  
[infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html](http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html)
- [176] [www.defenseurdesdroits.fr](http://www.defenseurdesdroits.fr)

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)

- [177] Conseils nationaux de l'ordre: <https://www.conseil-national.medecin.fr>; [www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr](http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr); [www.ordre-sages-femmes.fr](http://www.ordre-sages-femmes.fr); <https://www.ordre-infirmiers.fr>; [www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)
- [178] Le défenseur des droits. Les refus de soins opposés aux bénéficiaires de la CMU-C, de l'ACS et de l'AME. Rapport au premier ministre. Paris: Le défenseur des droits; 2014.
- [179] Douay C, Toullier A, Benayoun S, Castro DR, Chauvin P. Refusal to provide health care to people with HIV in France. *Lancet*. 2016;387(10027):1508-9.
- [180] Vignier N, Chauvin P, Pannetier J, Ravalihasy A, Lert F, Lydié N, Bouchaud O, Desgrées du Loû A, Dray-Spira R and the ANRS-Parcours Study group. Refusal to provide healthcare to sub-Saharan migrants living in the Paris region : a comparison according to their HIV or HBV status. 9th IAS Conference on HIV Science. Paris. July 2017
- [181] Despres C et Lombraïl P, « les pratiques médicales et dentaires, entre différenciation et discrimination. Une analyse de discours de médecins et dentistes », 2017 : <http://www.defenseurdesdroits.fr/fr/actus/actualites/publication-de-l%27etude-des-pratiques-medicales-et-dentaires-entre-differenciation>
- [182] [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_nationale\\_sante\\_sexuelle.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_sante_sexuelle.pdf)
- [183] L'association AIDES a mené une expérimentation d'offre de santé sexuelle, évaluée par le cabinet Planète Publique : [https://extranet.aides.org/sites/default/files/oss\\_rapport\\_final\\_experimentation\\_2016\\_0.pdf](https://extranet.aides.org/sites/default/files/oss_rapport_final_experimentation_2016_0.pdf)



## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

**A** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

**B** = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

**C** = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

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

**I** = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

**II** = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

**III** = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Accès aux soins et qualité de vie (juillet 2017)

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillis.

Mise à jour : **juillet 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

## Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux

Les génériques sont identifiés par « Ge » (Prix publics ville TTC, consultés en mars 2018 sur : [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI))

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,04 Ge 125,59	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,18	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	208,67	A prendre à jeun Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipodystrophie.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	131,88	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	76,69 Ge 68,40	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	234,49	Risque d'hématoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipodystrophie.
<b>INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF) Viread®	300 mg x 1/j  Equivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil au cours d'un repas	294,34 Ge 143,01	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	10 mg ou 25 mg de ténofovir alafenamide	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
<b>INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
			<b>Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.</b>
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	118,76 Ge 118,76	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	423,19	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	30,09 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm <sup>3</sup> chez les hommes et > 250/mm <sup>3</sup> chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	113,29 Ge 106,30	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	106,29 Ge 49,32	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	265,84	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
<b>INHIBITEURS DE LA PROTEASE</b>			
	Au cours d'un repas pour tous		<b>Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).</b>
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	420,74/ 25,41	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1/j (sans ritonavir)	420,74	
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	Patient naïf : 800/100 mg x 1/j	420,75/ 25,41	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 mg x 2/j	661,53/ 50,82	
Fosamprénavir/ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,16/ 50,82	Risque de rash.
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	443,04	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,25/ 50,82	Allongement du QT.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	806,66/ 101,64	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEUR DE FUSION</b>			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1680,00	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
<b>INHIBITEUR DE CCR5</b>			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	725,76 à 1451,52	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
<b>INHIBITEUR D'INTEGRASE</b>			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x1/j	556,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1  Patient avec virus présentant des mu- tations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	608,35  1216,70	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
<b>PRESENTATIONS COMBINEES</b>			
Combivir®	1 cp x 2 /j	154,51	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Ge	1 cp x 2 /j	139,10	Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	505,08	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	291,06	Association abacavir+lamivudine Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Abacavir+lamivudine Ge	1 cp/j	156,42	Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Truvada®	1 cp/j	346,25	Association ténofovir DF + emtricitabine.
TénofovirDF + emtricitabine Ge	1 cp/j	176,02	
Descovy® 200/10 ou 200/25	1 cp/j	Non disponible en mars 2018	Association emtricitabine (200mg) + TAF (10mg ou 25mg). 10mg si+ritonavir ou cobicistat. 25 mg+autre ARV
Atripla®	1 cp/j	608,00	Association ténofovir DF+emtricitabine +efavirenz.
Efavirenz+tenofovirDF+e mtricitabine Ge	1 cp/j	268,66	
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	626,28	Association ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine.
Odefsey®	1 cp/j au cours d'un repas	620,33	Association TAF 25mg + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq®	1cp/j	927,74	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir Patient négatif pour HLA-B*5701 (voir abacavir-Ziagen® ci-dessus).
Stribild®	1 cp/j	882,49	Association elvitégravir+cobicistat+emtricitabine+ténofovir DF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.
Genvoya®	1cp/j	881,48	Association elvitégravir + cobicistat + emtricitabine +TAF 10mg Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

\* Dissocier en cas d'insuffisance rénale

Mise à jour : mars 2018 - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>

## Commission « Pharmacologie »

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

Rodolphe GARRAFFO	CHU Nice
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Caroline SOLAS	CHU Marseille

## Plan

Principales caractéristiques pharmacocinétiques des ARV .....	2
Suivi thérapeutique pharmacologique .....	5
<i>Indications .....</i>	<i>5</i>
<i>Réalisation des prélèvements .....</i>	<i>5</i>
<i>Dosage et contrôle de qualité.....</i>	<i>6</i>
<i>Limites et conditions d'interprétation .....</i>	<i>6</i>
Généralités sur les interactions médicamenteuses .....	7
<i>Les interactions d'ordre pharmacodynamique .....</i>	<i>7</i>
<i>Les interactions d'ordre pharmacocinétique.....</i>	<i>7</i>
<i>Sites Internet à consulter .....</i>	<i>7</i>
Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés.....	8
Tableaux des principales interactions entre ARV et médicaments associés .....	10
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments de l'hépatite C.....</i>	<i>10</i>
<i>Interactions entre les ARV et les antituberculeux.....</i>	<i>10</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antipaludéens .....</i>	<i>14</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antinéoplasiques .....</i>	<i>15</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments immunosuppresseurs du patient transplanté .....</i>	<i>16</i>
<i>Interactions entre les ARV et les contraceptifs oraux .....</i>	<i>17</i>
<i>Interactions entre les ARV et les statines .....</i>	<i>19</i>
<i>Interactions entre les ARV et les hypoglycémifiants oraux .....</i>	<i>20</i>
<i>Interactions entre les ARV et les antidépresseurs.....</i>	<i>22</i>
<i>Interactions entre les ARV et les analgésiques, drogues et traitements de substitution.....</i>	<i>23</i>
<i>Interactions entre les ARV et les médicaments antiacides.....</i>	<i>24</i>
<i>Interactions entre les ARV et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5.....</i>	<i>25</i>
<i>Interactions avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires.....</i>	<i>26</i>
<i>Interactions autres.....</i>	<i>27</i>

## Principales caractéristiques pharmacocinétiques des ARV

Adapté <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> version octobre 2017, tableau 17.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
<b>INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b> Activation par phosphorylation intracellulaire Seul le dérivé tri-phosphorylé (tri-P) intracellulaire est actif (soit di-P pour le TFV) (dosage non recommandé en pratique clinique)					
Abacavir (ABC)	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	Plasmatique ~ 1,5h  Intracellulaire 12-26h (tri-P)	<1 – 20 ng/ml	Hépatique (substrat UGT1A1 et alcool-deshydrogenase) Rénale sous forme inchangée < 5%	tri-P Substrat (ABC) : P-glycoprotéine, BCRP-1
Emtricitabine (FTC)	200 mg x 1/j	Plasmatique ~ 10h  Intracellulaire 35-40 h (tri-P)	20 -160 ng/ml	Rénale >80% sous forme inchangée	
Lamivudine (3TC)	150 mg x 2/j Ou 300 mgx1/j	Plasmatique 5-7h  Intracellulaire 12-15h (tri-P)	90 - 140 ng/ml (150 mg bid) 20 - 60 ng/ml (300 mg qd)	Rénale >80% sous forme inchangée	Substrat (3TC) : MRP4, MRP8 ( <i>in vitro</i> )
<b>INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>					
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg x 1/j au cours d'un repas	Plasmatique 12-18h (TFV)  Intracellulaire >60h (di-P)	40 - 90 ng/mL	Activation en ténofovir (TFV) par hydrolyse au niveau plasmatique puis phosphorylation intracellulaire (di-P)  Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité  substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4
Ténofovir alafenamide (TAF)	10 ou 25 mgx1/j  25 mg/j ou 10 mg/j si association à cobicistat ou ritonavir	Plasmatique 0,5h (TAF) et ~ 30 h (TFV)  Intracellulaire 150-180h (di-P)	7 - 14 ng/ml si DFGe> 90 ml/min 15-25 ng/ml si DFGe=60-90 ml/min 25-40 ng/ml si DFGe<60 ml/min	Activation en ténofovir (TFV) par la cathepsine A au niveau intracellulaire (PBMCs) et hydrolyse puis phosphorylation intracellulaire (di-P)  Rénale >80% sous forme inchangée	dosage possible du TFV plasmatique pour prévention de la néphrotoxicité  substrat (TFV) : P-glycoprotéine, hOAT1/3, MRP4



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Annexe pharmacologique (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
<b>INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>					
Efavirenz	600 mg x 1/j au coucher	40-55h	1700 ± 1000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000 - 4000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 (principal), 2A6 et 3A4	Variabilité importante des concentrations liée au polymorphisme génétique du CYP2B6, plus fréquent dans certaines populations d'origine africaine ou asiatique. Inducteur principalement de CYP3A4 et 2B6 Inhibiteur CYP2C9, 2C19
Etravirine	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	30-40h	260 (110-3960) ng/mL 224 (58-503) ng/mL	Hépatique CYP3A4, 2C9, 2C19	Inducteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2C9, 2C19 Inhibiteur P-glycoprotéine
Névirapine	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400mgx1/j	25-30h	4500 ± 1900 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 3000 - 8000 ng/mL	Hépatique CYP2B6 et 3A4	Inducteur CYP3A4 et 2B6
Rilpivirine	25 mg x 1/j au cours d'un repas	~ 45 -50h	80±37 ng/mL Recommandé > 50 ng/ml	Hépatique CYP3A4 principalement	Inhibiteur de la P-glycoprotéine ( <i>in vitro</i> )
<b>INHIBITEURS DE LA PROTÉASE</b>					
	Au cours d'un repas pour tous				
Darunavir/ ritonavir	Patient naïf : 800/100 x 1/j Patient prétraité : 600/100 x 2/j	15h	800/100 mg x1/j 2041 (368-7242) ng/mL Recommandé > 500 ng/ml chez le naïf  600/100 mg x2/j 3539 (1255-7368) ng/mL Recommandé > 2000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Inhibiteur CYP2D6 et P- glycoprotéine (par le ritonavir) Inhibiteur OATP Auto-induction  Substrat de la P-glycoprotéine ( <i>in vitro</i> )
Atazanavir/ ritonavir	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1 (sans ritonavir)	9-12h 7h sans RTV	300/100 mg/j : 862 ± 838 ng/mL 400 mg/j : 273 ± 298 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 200 - 800 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 et 2C8 Inhibiteur CYP2D6 (par le ritonavir) Inhibiteur UGT1A1 Substrat /inhibiteur/inducteur de la P-glycoprotéine Inhibiteur OATP Substrat MRPs, BCRP
Lopinavir/ ritonavir	400/100 mg X2/j Ou 800/200 mg x1/j	5-6h	5500 ± 4000 ng/mL Marge thérapeutique recommandée 1000- 8000 ng/mL > 4000 ng/ml chez le pré-traité (résistance sur le gène de la protéase)	Hépatique Substrat CYP3A4	Inhibiteur CYP3A4 Auto-induction Substrat de la P-glycoprotéine, MRP1/2, inhibiteur hOATP

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Annexe pharmacologique (mars 2018)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte et contraintes alimentaires	Demi-vie (Plasmatique sauf mention contraire)	Concentrations plasmatiques résiduelles observées aux posologies recommandées en ng/mL*	Voies d'élimination	Caractéristiques PK
<b>INHIBITEUR D'INTÉGRASE</b>					
Diminution des concentrations par cations di-tri-valents (Ca, Mg, Al, Fe, Zn)					
Raltegravir	400 mg x 2/j	9h	114 ng/mL (écarts 5,3-4067 ng/mL) Recommandée > 30 ng/ml	Hépatique Substrat UGT1A1	Variabilité intra- et inter-individuelles très importante des concentrations plasmatiques (CV 167%), absorption très dépendante du pH gastro-intestinal
Elvitegravir/ cobicistat (Stribild® avec TDF/FTC et Genvoya® avec TAF/FTC)	150/150/300/200 mg x1/j (Stribild®) 150/150/10/200 mg x1/j (Genvoya®)	~13h (avec cobicistat)	190 – 710 ng/mL	Hépatique Substrat CYP3A4 (inhibé par cobicistat), UGT1A1/1A3 Cobicistat : substrat CYP3A4 (principal), 2D6, P-glycoprotéine, MATE-1	Toujours associé au cobicistat inhibiteur puissant CYP3A4 et plus faiblement du CYP2D6 ; inhibiteur de P-glycoprotéine ; BCRP, MATE-1, OATP1B1/1B3 Elvitegravir inducteur léger CYP2C9, UGT
Dolutegravir	50 mg x1/j patient naif 50 mg x2/j si association aux inducteurs (ex. : EFV, ETR, NVP rifampicine) ou si échec et résistance aux anti-intégrases	14h	50 mg x1/j : 599-1621 ng/mL 50 mg x2/j : 1124-3116 ng/mL	Hépatique Substrat UGT1A1 (85%) et CYP3A4 (<15%)	Substrat P-glycoprotéine, BCRP Inhibition des transporteurs rénaux OCT2 et MATE-1

\* d'après RCP et Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. Clin Pharmacokinet (2017) 56:25–40

**Note :**

Ritonavir, substrat et inhibiteur de la P-glycoprotéine, des CYP3A4+++ et 2D6 inducteur des CYP1A2, 2C8, 2C9 et 2C19 et de l'UGT1A1

Cobicistat inhibiteur de la P-glycoprotéine et des CYP3A4 +++ et 2D6 ; pas d'effet inducteur

## Suivi thérapeutique pharmacologique

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons ou « dosage ») pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales [1].

Les dosages dans le plasma sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI, les IP, les INI, le maraviroc ou le tenofovir dans certaines situations. Le dosage, en dehors d'essais cliniques, des autres antirétroviraux n'est pas recommandé, en l'absence de marge thérapeutique définie.

### Indications

#### **Suivi d'un nouveau traitement**

La réalisation d'un dosage en début de traitement est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique, en particulier pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue (notamment dans les cas de polymédications avec un ou plusieurs produits utilisés par le patient : médicament ou non, avec ou sans ordonnance) ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant un index de masse corporel anormal ;
- chez l'enfant, en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM en pédiatrie et lorsque le virus présente des mutations de résistance ([Cf. chapitre « Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH »](#)) ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations, lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage du 3ème agent à S30-S32) et lors d'échec virologique. L'augmentation systématique de la posologie n'est pas recommandée ([Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »](#)) ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale, de dialyse rénale.

#### **Échecs**

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII). Si la concentration est basse, il convient de rechercher les différentes causes possibles : défaut d'adhésion, non respect des conditions de prise (ex. : alimentation), interactions médicamenteuses (attention aux automédications par IPP pour certaines ARV, ou à la phytothérapie), une malabsorption. Une augmentation rapide de la posologie pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale, dans certains cas, notamment lorsque les alternatives thérapeutiques sont limitées.

#### **Toxicité**

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, atazanavir et hyperbilirubinémie, cytolyse hépatique et IP, altération de la fonction rénale et tenofovir) (BII). Des adaptations de posologie pourront être proposées au cas par cas après concertation pluridisciplinaire.

### Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée Cmin, prélevée avant une prise) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. 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. Lorsque la monoprise a lieu le soir et que le prélèvement est effectué le matin, la concentration résiduelle est extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'ARV.

Les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, soit après le premier mois de traitement, en particulier pour les ARVs inducteurs ou associés à un inhibiteur.

## Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Annexe pharmacologique (mars 2018)

Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée, selon les résultats des dosages plasmatiques, une nouvelle mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

### *Dosage et contrôle de qualité*

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

Les dosages d'ARV sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP ou chromatographie couplée à un spectromètre de masse LC/MS/MS) et sont codifiés à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance maladie (code NABM 4117 B120). Le laboratoire doit participer à un contrôle de qualité externe.

Les dosages intracellulaires des métabolites phosphorylés des INTI restent du domaine de la recherche.

### *Limites et conditions d'interprétation*

Le **tableau ci-dessus des caractéristiques pharmacocinétiques des ARV** résume les concentrations résiduelles rapportées aux posologies recommandées. L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues, pharmacologues et/ou pharmaciens. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée (et discutée avec le patient pour qu'il y adhère pleinement sans crainte) au patient et à son médecin traitant.

### **Référence :**

1. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, Gatti G, Kurowski M, Perno CF, Peytavin G, Regazzi M, Back D. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther.*2005 ;10(4) :469-77. Review.

## Généralités sur les interactions médicamenteuses

### *Les interactions d'ordre pharmacodynamique*

Elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi, on n'associera pas deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique (2 INNTI, 2 IP/r, 2 INI ou deux analogues nucléotidiques phosphorylés par les mêmes kinases) ou la même toxicité (par exemple deux médicaments ayant une toxicité rénale, ou deux médicaments provoquant des rashes). Ces interactions sont relativement prévisibles dès lors que le mécanisme d'action et le profil de tolérance sont connus. Ces interactions ne seront pas évoquées ici.

### *Les interactions d'ordre pharmacocinétique*

Ces interactions sont dues à une diminution ou augmentation des concentrations d'un médicament lors de l'association avec un deuxième médicament. Ces interactions peuvent avoir lieu à toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme, mais principalement au niveau de l'absorption et du métabolisme hépatique. Des interactions au niveau de l'absorption ont été décrites pour les ARV dont l'absorption est pH dépendante (par exemple atazanavir ou rilpivirine dont l'absorption est diminuée en présence d'antiacide) ou ceux qui sont chélatés par les cations polyvalents (inhibiteurs de l'intégrase et sels d'aluminium, calcium, magnésium ou fer). De nombreuses interactions surviennent par modification de l'activité des enzymes du métabolisme hépatique, soit par induction enzymatique (augmentation de l'activité d'une enzyme par augmentation de sa synthèse sous l'effet d'un médicament inducteur), soit par inhibition (compétition de 2 médicaments pour la même enzyme). Nombre de ces interactions font intervenir l'enzyme qui métabolise plus de 60 % des médicaments commercialisés, le cytochrome P 450 (CYP) 3A4, ou encore le CYP2B6 pour les INNTI. Le ritonavir et le cobicistat, associés aux IP (IP/r et IP/c) ou à l'elvitégravir (EVG/c) pour en améliorer les propriétés pharmacocinétiques (allongement de leur demi-vie et augmentation des concentrations), sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les interactions sont nombreuses avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4 et associés aux IP/r ou à EVG/c. La rifampicine est un inducteur enzymatique puissant, peu spécifique, qui diminue les concentrations des médicaments associés métabolisés par des CYP ou d'autres enzymes tels que les glucosyltransférases (UGT). Les INNTI (sauf rilpivirine), sont des inducteurs modérés principalement du CYP3A. Ces interactions peuvent être anticipées dès lors que le profil métabolique est bien établi. Des interactions peuvent également faire intervenir des protéines localisées au niveau des membranes cellulaires ou transporteurs. Elles sont généralement d'intensité moindre que celles impliquant les enzymes du métabolisme, mais leurs conséquences cliniques plus difficiles à interpréter. Ces transporteurs sont classiquement divisés en deux familles, ceux qui facilitent l'entrée dans la cellule [transporteur d'entrée de la famille des Solute Carrier transporteurs « SLC » tel que l'OATP1B1 qui facilite l'entrée des statines dans l'hépatocyte] ou qui facilitent la sortie de la cellule et nécessitant de l'ATP [famille des « ATP Binding Cassette, ABC transporteurs » tel que la P-glycoprotéine (P-gp) ou le transporteur MRP2].

Les interactions citées ci-après ne sont pas exhaustives. Elles ont été sélectionnées en fonction des risques encourus et de la fréquence de prescriptions.

Les recommandations issues des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) de l'ANSM ou de l'EMA ne sont pas référencées.

### *Sites Internet à consulter*

- <http://www.hiv-druginteractions.org>
- <http://www.hep-druginteractions.org>
- thesaurus de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017
- sites payants : <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
- dictionnaire Vidal papier ou en ligne (sur abonnement)

## Principales situations de co-prescriptions justifiant une anticipation des interactions entre ARV et médicaments associés

Pathologie associée à l'infection VIH	Commentaires
Hépatite C <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les interactions entre ARVs et sofosbuvir/ledipasvir ou sofosbuvir/velpatasvir sont peu nombreuses. Une augmentation des concentrations de ténofovir a été décrite, en particulier lors de l'association avec IP/r, il convient de surveiller la fonction rénale et d'y associer un dosage du ténofovir, lorsqu'il est prescrit sous la forme TDF (ténofovir disoproxil fumarate).</li> <li>- Il convient de diminuer la posologie du daclatasvir lorsqu'il est associé à l'atazanavir/r (30 mg/j) et de l'augmenter lorsqu'il est associé à l'éfavirenz, névirapine ou étravirine (90 mg/j). Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire lors de l'association avec le darunavir/r et le lopinavir/r</li> <li>- La prescription de dasabuvir+paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, devra tenir compte de la présence de ritonavir lors de l'association avec les IP/r, IP/c qui contre-indiquera l'association avec les formes combinées (EVG/c/TDF/FTC ou EVG/c/TAF/FTC)</li> <li>- Il convient d'être prudent lors de l'association avec elbasvir/grazoprevir métabolisés par le CYP3A4, les interactions étant plus nombreuses</li> </ul>
Tuberculose	<p>Il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie de l'éfavirenz ou du raltegravir lors du traitement antituberculeux à base de rifampicine/isoniazide. Un dosage de la concentration plasmatique est dans ce cas recommandé pour valider le choix de la posologie.</p> <p>Avec IP/r, IP/c, ou EVG/c la rifampicine est contre indiquée et l'utilisation de la rifabutine en diminuant la posologie est recommandée.</p> <p>Il est recommandé de doubler la posologie du dolutégravir (50 mg x2/j) lors de l'association avec la rifampicine (sous réserve de l'absence de mutation de résistance aux anti-intégrases). Une mesure de la concentration plasmatique peut être réalisée pour valider la posologie.</p>
Cancer	<p>Il n'y a pas d'interactions attendues avec le raltegravir et elles sont peu nombreuses avec le dolutégravir.</p> <p>La rilpivirine et le maraviroc peuvent aussi être utilisés selon la chimiothérapie.</p> <p>Il convient de surveiller la fonction rénale avec les anticancéreux notamment en cas d'association entre TDF et méthotrexate, pemetrexed, cyclophosphamide, ou sels de platine.</p> <p>La zidovudine n'est pas recommandée avec l'ensemble des anticancéreux du fait de sa myélotoxicité.</p>
Diabète	<p>Il y a peu de risque d'interaction avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants.</p> <p>Le dolutégravir augmente les concentrations de metformine, un suivi de la glycémie est conseillé. Une adaptation de posologie de la metformine peut s'avérer nécessaire.</p>
Atteintes œsogastro-duodénale	<p>Les antiacides topiques doivent être administrés à distance de la plupart des ARV (entre 2 et 6h). Ils sont déconseillés avec le raltegravir et doivent être décalés avec l'elvitegravir (4h avant ou après) et le dolutégravir (2h avant ou 6h après).</p> <p>Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués avec l'atazanavir sans ritonavir et la rilpivirine.</p>
Asthme	<p>Les corticoïdes inhalés, budésonide et fluticasone sont déconseillés en présence de ritonavir ou cobicistat. Seule la béclo méthasone est autorisée.</p>



Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Annexe pharmacologique (mars 2018)

Dyslipidémies	<p>Avec les IP/r, IP/c ou EVG/c/TAF(ouTDF)/FTC, la simvastatine est contre indiquée, un traitement par atorvastatine doit être débuté à la plus faible dose, la pravastatine ou la rosuvastatine sont à privilégier.</p> <p>Seul le sofosbuvir n'a pas d'interaction avec les statines. Toutes les statines sont à utiliser avec précaution en cas d'introduction des autres nouveaux antiviraux directs de l'hépatite C (y compris le ledipasvir). L'interruption transitoire du traitement par statine peut être envisagée.</p>
Pathologies cardiovasculaires	<p>Les interactions à anticiper sont liées au pouvoir inhibiteur du ritonavir ou du cobicistat. Ils sont contre indiqués avec l'amiodarone. La digoxine doit être initiée à la plus faible dose. Les dihydropyridines doivent être initiés à la plus faible dose. Un contrôle fréquent de l'INR est recommandé avec les anticoagulants oraux. Les nouveaux anticoagulants oraux, sont également à manipuler avec précaution lorsqu'ils sont substrats de la P-gp ou du CYP3A.</p>

<sup>1</sup> Cf. sites Internet spécifiques : <http://www.afef.asso.fr> et <http://www.hep-druginteractions.org>

## Tableaux des principales interactions entre ARV et médicaments associés

Sauf indications contraires, les sites consultés sont :

- <http://www.eacsociety.org> : European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines v8.2, janvier 2017
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017.
- <http://www.hiv-druginteractions.org>
- <http://www.hep-druginteractions.org>

### Interactions entre les ARV et les médicaments de l'hépatite C

Les antiviraux à action directe sur le virus de l'hépatite C actuellement commercialisés ont peu d'interaction comparés aux antiviraux de 1<sup>ère</sup> génération, telaprevir et boceprevir. Le tableau (Cf. page suivante) décrit les associations possibles, ou possibles sous réserve de STP ou déconseillées voire contre-indiquées. (Cf. chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »)

#### Légende

↗ : augmentation ; ↘ : diminution ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique

#### Possible

Association possible basée sur les résultats d'études d'interactions (réalisées en général chez des volontaires sains), lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significative ou la nécessité d'un ajustement de dose validé. Dans l'hypothèse où aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolismes et transporteurs) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.

#### Possible si STP +/- surveillance clinique et/ou biologique spécifique

Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de STP ( $\pm$  adaptation de posologie) ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.

#### Déconseillée

Association déconseillée en l'absence d'étude ou basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des résultats délétères.

#### Contre-indiquée

Association contre-indiquée.

#### Références :

<http://www.ema.europa.eu/ema>

<http://www.hep-druginteractions.org>

German P. AASLD : The Liver Meeting®, November 13–17, 2015, San Francisco, CA, USA. Abstract 1133.

Mogalian E et al. AASLD : The Liver Meeting®, November 13–17, 2015, San Francisco, CA, USA. Abstract 2265.

Mogalian E, et al. 15<sup>th</sup> IWCPHT May 2014, Washington DC, USA. Abstract oral O\_07.

Mogalian E et al., CROI, 2016, Boston USA. Abstract oral 100.

Wyles D et al. EASL 2016, Barcelone, Espagne. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and HIV-1 : The ASTRAL-5 Study.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH  
Annexe pharmacologique (mars 2018)

Synthèse des interactions entre traitements anti-rétroviraux et anti-VHC (actualisation juin 2017 - Gilles Peytavin et Caroline Solas)

Effet sur ARV	Effet sur anti-VHC		Efficacité / Interactions											
	Ribavirine (RBV)	Simeprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL) / Voxilaprevir (VOX)	Grazoprevir (GZR) / Elbasvir (EBR)	Glecaprevir (GLE) / Pibrentasvir (PIB)	Paripatrevir/ritonavir (P/T)/ / ombitasvir (OBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (P/T)/ / ombitasvir (OBV) / dasabuvir (DSB) - 3D			
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (NNTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Ténofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Nevirapine (NVP)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Etravirine (ETR)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Doravirine (DORA)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Atazanavir (ATV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Darunavir (DRV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Lopinavir (LPV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Fosamprenavir (FPV)	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Tipranavir (TPV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
Inhibiteurs de protéase du VIH	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
Inhibiteurs d'intégrase	Elvitegravir/Cobicistat (EVG/C)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	
	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	
Inhibiteurs d'entrée/fusion	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	

## Interactions entre les ARV et les antituberculeux

Ce tableau indique les éléments de choix des rifamycines (rifampicine ou rifabutine), puissants inducteurs de certaines enzymes et de la P-gp, en association aux antirétroviraux. A noter l'absence d'interaction avec les INI. Cependant l'association de TAF (substrat de la P-gp) aux rifamycines est contre indiquée.

Rifamycine	Traitement antirétroviral		
	INNTI	IP/r	INI
Rifampicine 10 mg/kg/j	<p><b>Choix préférentiel :</b> Efavirenz 600 mg/j [1,2] (800 mg/j uniquement si sous dosage documenté)</p> <p><b>Alternative :</b> Névirapine 400 mg/j (pour les patients déjà sous névirapine au diagnostic de tuberculose)</p> <p><b>Association déconseillée :</b> Ralpivirine (diminution importante des concentrations de ralpivirine par la rifampicine)</p>	<p><b>Association déconseillée :</b> Les IP (la rifampicine diminue de façon importante les concentrations des IP même associés au ritonavir)</p>	<p><b>Alternative :</b> Raltégravir 400 mg x2/j. (l'étude ANRS12180-Reflate TB a montré qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie du raltégravir [3,4]) Dolutégravir 50 mg x2/j [5]</p> <p><b>Association déconseillée :</b> Elvitegravir/c/TAF ou TDF/FTC Diminution importante des concentrations d'elvitegravir, de cobicistat voire de TAF (substrat de la PgP)</p>
Rifabutine	<p>Efavirenz 600 mg/j</p> <p>Rifabutine 450 mg/jour (600 mg/j si sous-dosage documenté)</p> <p><b>Association déconseillée :</b> Ralpivirine (diminution importante des concentrations de ralpivirine par la rifampicine)</p>	<p><b>Alternative :</b> Pas de modification de posologie des IP/r, diminuer la dose de rifabutine (Les IP/r inhibent le métabolisme de la rifabutine avec augmentation de ses concentrations et celles de son métabolite le 25-O-desacetyl rifabutine, ce qui nécessite une diminution de la posologie de la rifabutine) Dose de rifabutine [6,7] : – 150 mg tous les deux jours ou 3 fois /semaine ; – 150 mg/j si sous dosage documenté</p>	<p>Raltégravir [8] Pas d'ajustement de posologie nécessaire</p> <p><b>Association déconseillée :</b> Dolutégravir : association non évaluée, possible diminution des concentrations Elvitegravir/cobicistat [8] : augmentation importante des concentrations de 25-O-desacetyl rifabutine Expérience limitée.</p>

## Références

1. BLANC FX, SOK T, LAUREILLARD D et al. CAMELIA (ANRS1295– CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med 2011 ; 365 : 1471-81.
2. BONNET M, BHATT N, BAUDIN E et al. CARINEMO study group. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis : a randomised non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013 ; 13 : 303-12.
3. GRINSZTEJN B, DE CASTRON, ARNOLD V et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12180 Reflate TB) : a multicentre phase 2, non comparative, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis 2014;14:459-67. Erratum in Lancet Infect Dis 2014;14:448
4. TABURET AM, SAUVAGEON H, GRINSZTEJN B, ASSUIED A, VELOSO V, PILOTTO JH, DE CASTRO N, GRONDIN C, FAGARD C, MOLINA JM. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. Clin Infect Dis. 2015 ;61(8) :1328-35
5. DOOLEY K, KAPLAN R, MWELASE N ET AL., Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV coinfecting adults at week 24. 25<sup>ème</sup> CROI, Boston 2018 Abstract 33
6. NAIKER S, CONNOLLY C, WIESNER L, KELLERMAN T, REDDY T, HARRIES A, MCILLERON H, LIENHARDT C, PYM A. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. BMC Pharmacol Toxicol. 2014 ;15 :61
7. LAN NT, THU NT, BARRAIL-TRAN A, DUC NH, LAN NN, LAUREILLARD D, LIEN TT, BORANDL, QUILLET C, CONNOLLY C, LAGARDE D, PYM A, LIENHARDT C, DUNG NH, TABURET AM, HARRIES AD. RANDOMISED PHARMACOKINETIC TRIAL OF RIFABUTIN WITH LOPINAVIR/RITONAVIR-ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN VIETNAM. PLOS ONE. 2014 ;9(1) :E84866.

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Annexe pharmacologique (mars 2018)**

8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version juillet 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

## Interactions entre les ARV et les médicaments antipaludéens

Les interactions sont dans le sens effet des ARV sur les médicaments antipaludéens, sauf avec l'artémisinine inducteur enzymatique modéré. Il n'y a pas d'interaction avec les analogues nucléos(t)idiques.

Mise à jour d'après les recommandations de l'EACS (<http://www.eacsociety.org>) et le site de Liverpool des interactions avec les antirétroviraux (<http://www.hiv-druginteractions.org>).

Effet des antirétroviraux sur les concentrations des antipaludéens			
Médicaments et voie métabolique principale	INNTI (EFV, NVP, ETV)	ARV + ritonavir ou cobicistat	Rilpivirine, maraviroc, raltegravir, dolutegravir
méfloquine CYP3A4	Diminution probablement sans conséquence clinique	Augmentation des concentrations	Interaction peu probable. Précaution d'emploi avec la rilpivirine (risque d'allongement QT)
Artémisinine (A) (dihydroartémisinine, métabolite actif) CYP2B6, 3A4, 2C19	Diminution des concentrations, association déconseillée	Augmentation des concentrations, surveiller l'apparition de signes de toxicité, en particulier hépatique. Mécanisme de l'interaction peu clair	Sans effet sur A A pourrait augmenter les concentrations de rilpivirine (risque d'allongement du QT) et maraviroc
luméfantrine CYP3A4	Diminution des concentrations	Augmentation des concentrations, association déconseillée	Sans effet
Halofantrine CYP3A4	Diminution des concentrations	Augmentation des concentrations et allongement de l'espace QT, association contre indiquée	
Atovaquone + Proguanil CYP2C19	Diminution des concentrations	Diminution des concentrations, prendre avec un repas gras, envisager augmentation de la posologie	
Doxycycline élimination urinaire principale, métabolisme faible et métabolite non identifié	Possible diminution des concentrations, sans conséquence clinique	Sans effet	
Chloroquine CYP3A4, 2D6 and 50% élimination urinaire	Possible diminution des concentrations, sans conséquence clinique	Possible augmentation des concentrations, surveiller la toxicité	
Quinine CYP3A4, 2D6	Diminution des concentrations envisager augmentation posologie	Augmentation des concentrations, envisager une diminution de la posologie pour éviter une toxicité (allongement QT)	
Primaquine CYP1A2, 2D6, 3A4	Pas de données, diminution possible des concentrations	Augmentation des concentrations, surveiller l'apparition de signes de toxicité	



## Interactions entre les ARV et les médicaments antinéoplasiques

Les interactions entre médicaments antinéoplasiques et antirétroviraux sont complexes et font intervenir des interactions d'ordre pharmacocinétique pour les médicaments antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A et des interactions d'ordre pharmacodynamique par potentialisation d'effets indésirables et augmentation de la toxicité.

Médicaments anticancéreux	Voies métaboliques / transporteurs	Interaction pharmacocinétique	Interaction pharmacodynamique
Agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide)	CYPs 3A4, 2A4/5, 2B6, 2C9/C19. Activation des pro-médicaments par 2B6 (C) ou 3A4 (I)	L'inhibition ou l'induction des CYPs modifient l'exposition des patients au traitement et le rapport efficacité/toxicité	(C) inhibition du 2B6 (IP, COBI) peut réduire son efficacité. (I) induction du 3A4 (INNTIs) accroît l'activité cytostatique/ la toxicité (arythmies, myélosuppression, cystite...)
Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, daunorubicine...)	CYPs 3A4 et 2D6, Substrats de la P-gp	Pas de modification significative de l'exposition par IPs ou INNTIs. Toxicité par inhibition de la P-gp.	Aggravation potentielle de la myélosuppression
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine)	CYP 3A4	Concentrations et donc efficacité/toxicité modifiées par inducteurs ou inhibiteurs.	Possible accroissement de la myélosuppression et des neuropathies (autonome / périphérique). Si inducteurs, baisse d'efficacité possible
Podophylotoxines (étoposides)	CYPs 3A4, 1A2, 2E1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Risque accru de toxicités hépatique et hématologiques
Camphotécines (irinotécan, topotécan)	CYP 3A4 et UGT 1A1	Augmentation des concentrations en présence d'un IPr, IPc ou EVG/c	Aggravation du risque de myélosuppression avec un IPr. ATV et IDV contre-indiqués
Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	CYPs 3A4 et 2C8	Concentrations augmentées par IPr ou IPc ou EVG/c et diminuées par INNTIs.	Potentialisation de la myélotoxicité et des neuropathies. Toxicité sévère avec LPV/r. Adapter les doses si intolérance
Antimétabolites /antifolates (méthotrexate, 5 fluoro uracile, cytarabine, pemetrexed)	Indépendant des CYPs	Métabolisme intracellulaire donc pas d'interactions prévisibles	Potentialisation possible de toxicités communes notamment néphrotoxicité par le TDF
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)	Indépendant des CYPs	Peu probables	Risque de potentialisation de la néphrotoxicité (TDF, IDV...)
Inhibiteurs des tyrosines kinases (imatinib, sorafénib,erlotinib...)	CYP 3A4	Impacts des ARVs inducteurs ou inhibiteurs sur les concentrations des cytostatiques	Risque de potentialisation de la myélotoxicité (ZDV), de la cardio- et/ou néphrotoxicité (IPr). Associer avec précautions, adapter la posologie.ATV est contre-indiqué
Inhibiteurs du protéasome (bortézomib)	CYPs 3A4 et 2C19	Interaction modérée avec inhibiteurs	Surveillance de la tolérance
Inhibiteurs de m-Tor (temsirolimus/sirolimus)	CYP 3A4 et substrat de la P-gp	Modifications attendues des concentrations avec inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4. Prudence	Possible potentialisation des anémie, asthénie, neutropénie, œdème. Modification de l'efficacité
Anti-oestrogènes (tamoxifène)	CYPs 2A4/5 et 2D6 (polymorphisme génétique)	Inhibiteurs et inducteurs des CYPs 2D6 et 3A4 réduisent le métabolite actif. Associations non recommandées	Perte d'efficacité potentielle, suivi pharmacologique et adaptation de posologie à envisager
Anticorps monoclonaux (bevacizumab,rituximab, nivolumab...)	Pas d'effets des CYPs, dégradation peptidique	Interactions peu probables	Interactions peu probables

## Interactions entre les ARV et les médicaments immunosuppresseurs du patient transplanté

Les médicaments immunosuppresseurs (IS) utilisés dans la prévention et le traitement du rejet de greffe pour lesquels il faut craindre des interactions majeures sont ceux métabolisés par le CYP3A, les anticalcineurine (ciclosporine et tacrolimus) et les inhibiteurs de la mTOR (sirolimus et everolimus). Leur métabolisme est inhibé de façon importante par le ritonavir et le cobicistat que ceux-ci soient associés aux inhibiteurs de la protéase du VIH ou à l'elvitegravir. La posologie de ces immunosuppresseurs est adaptée en fonction de leur concentration résiduelle (suivi thérapeutique pharmacologique, STP) qui doit être mesurée très régulièrement lors de l'association avec ces antiviraux. Il n'y a pas de modification des concentrations des antiviraux associés. Il n'y a pas d'interaction décrite avec les INTI et le raltegravir, ni avec l'acide mycophénolique (Cellcept®).

IS et voies métaboliques	Effet des antiviraux (ATV) sur l'AUC des immunosuppresseurs associés et conduite à tenir		
	ATV associés au ritonavir ou au cobicistat	INNTI	Inhibiteurs de l'intégrase
Ciclosporine (Neoral*) CYP3A	Diminution de la dose de 4 à 5 fois, voire plus [1]  STP quotidien jusqu'à équilibre des concentrations résiduelles.	Diminution modérée des concentrations avec efavirenz.	Pas d'interaction avec le raltegravir  Pas d'interaction attendue avec le dolutegravir, mais associations peu ou non évaluées [3]
Tacrolimus (Prograf*, Advagraf* et Modigraf*) CYP3A	↗↗ AUC (10 à 100 fois) [2] STP quotidien jusqu'à équilibre  Posologie de tacrolimus très faible pouvant aller jusqu'à 0,2 ou 0,5 mg/semaine		
Everolimus (Certican*) CYP 3A	Association peu documentée STP rapproché	Pas d'interaction attendue avec la rilpivirine, mais associations non évaluées	Pas d'interaction attendue, mais associations non évaluées
Sirolimus (Rapamune*) CYP3A	Association peu documentée STP rapproché		

### Références

1. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2007 ;7(12) :2816-20
2. Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallée JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. Clin Pharmacokinet. 2007 ;46 :941-52
3. Han Z, Kane BM, Petty LA, Josephson MA, Sutor J, Pursell KJ. Cobicistat Significantly Increases Tacrolimus Serum Concentrations in a Renal Transplant Recipient with Human Immunodeficiency Virus Infection. Pharmacotherapy. 2016Jun ;36(6) :e50-e53.

## Interactions entre les ARV et les contraceptifs oraux

Le métabolisme des œstrogènes et progestatifs est complexe et rend la prévision des interactions avec les antirétroviraux inducteurs et ou inhibiteurs enzymatiques difficile. Les recommandations pour la prescription de la contraception hormonale (œstrogènes et progestatifs et œstroprogestatifs) en association avec les antirétroviraux sont issues d'études de phase 1 qu'il n'est pas toujours facile d'interpréter [1- 3] et qui sont résumées dans le tableau ci-dessous. Notons que les conséquences en terme de tolérance d'une augmentation des concentrations du progestatif sont mal connues. Soulignons que plusieurs ARV en plus des INNTI ne posent pas de problème d'interactions quelle que soit la contraception hormonale : certain INNTI tel que la rilpivirine (et probablement l'étravirine), les anti-intégrases raltégravir et dolutégravir, ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide. À noter que l'efavirenz diminue de façon importante les concentrations de progestatifs contenus dans les implants, augmentant le risque de grossesse non désirée [3].

↗ : concentrations augmentées ; ↘ : concentrations diminuées ; ↔ : concentrations inchangées.

ARV	Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives	Recommandations
<b>Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (RTV)</b>		
Atazanavir/ ritonavir	éthynylestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE
Darunavir/ ritonavir	éthynylestradiol AUC ↓ 44 % norethindrone AUC ↓ 14 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Lopinavir/ ritonavir	éthynylestradiol AUC ↓ 42 % norethindrone AUC ↓ 17 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
<b>Inhibiteurs de protéase sans ritonavir</b>		
Atazanavir	éthynylestradiol AUC ↑ 48 % norethindrone AUC ↑ 110 %	Les œstroprogestatifs ne doivent pas contenir plus de 30 mcg EE
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Efavirenz	éthynylestradiol ↔ levonorgestrel (oral ou implant) AUC ↓ 64% et 48 % norelgestromin AUC ↓ 64 %	Diminution importante des concentrations des progestatifs Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Névirapine	éthynylestradiol AUC ↓ 20 % norethindrone AUC ↓ 19 %	Diminution modérée des concentrations de progestatif Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Etravirine	éthynylestradiol AUC ↑ 22 % norethindrone AUC ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Rilpivirine	éthynylestradiol AUC ↑ 14 % norethindrone ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
<b>Inhibiteur d'intégrase</b>		
Raltégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Dolutégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Elvitegravir/ cobicistat	éthynylestradiol AUC ↘ 25% norgestimate ↗ 125%	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire En l'absence d'alternative, les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 mcg EE

**Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH**  
**Annexe pharmacologique (mars 2018)**

<b>ARV</b>	<b>Effet des ARVs sur les associations œstroprogestatives</b>	<b>Recommandations</b>
<b>Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide)</b>		
Maraviroc Enfuvirtide	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire
<b>Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse</b>		
Tous	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dosage nécessaire

**Références :**

1. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version révisée d'octobre 2017 <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. Clin Pharmacokinet. 2015 ;54(1) :23-34
3. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. AIDS. 2017 ;31(7) :917-952.

## Interactions entre les ARV et les statines

L'interaction est dans le sens effet des antiviraux sur les concentrations de statines [1]. La myotoxicité des statines est concentration dépendante. Toutes les statines sont substrat du transporteur qui favorise leur entrée dans l'hépatocyte, l'OATP. Les interactions les plus importantes sont liées à l'inhibition du CYP3A (associations avec ritonavir ou cobicistat) qui métabolise certaine statine (simvastatine et à un moindre degré l'atorvastatine). À profil d'interaction identique, voire moindre, certaines statines sont plus efficaces que d'autres, ainsi la rosuvastatine est plus efficace que la pravastatine pour diminuer le LDL cholestérol (mais sans démonstration à ce jour d'une supériorité sur des critères cliniques de morbidité) [2].

Les INNTI ne provoquent pas d'interaction majeure, leur caractère inducteur enzymatique peut nécessiter une augmentation de posologie de la statine associée. Le suivi de l'efficacité biologique et des CPK est recommandé.

Aucune interaction avec rilpivirine, maraviroc, raltegravir ou dolutegravir ainsi qu'avec les INTI.

Statine et voie métabolique	ARV	Importance de l'interaction (augmentation AUC de la statine)	Recommandation pour l'utilisation des statines
Simvastatine CYP3A	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat	Jusqu'à x 30	Contre-indication
Atorvastatine CYP3A	Tipranavir/ritonavir	x10	Contre-indication
	Autres IP associés ritonavir et ARVs associés cobicistat	x2 - 10	Débuter le traitement par la plus faible dose Dose maximale journalière = 20 mg
Pravastatine Élimination rénale	Toutes IPs et ARVs associés ritonavir ou cobicistat	x0,7 - 1	Débuter le traitement à la posologie standard recommandée Augmenter la posologie si nécessaire
Rosuvastatine Élimination rénale		x1 - 3	Si traitement nécessaire, débiter à la posologie de 5 mg Augmenter la posologie si nécessaire, et vérifier régulièrement l'absence d'effets indésirables Dose maximale journalière = 10 mg
Fluvastatine CYP2C		Pas de données	Absence de données Association probablement possible Débiter à la posologie standard

### Références :

1. CHAUVIN B, DROUOT S, BARRAIL-TRAN A, TABURET AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2013 May 24. [Epub ahead of print]
2. ASLANGUL E, ASSOUMOU L, BITTAR R et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors : a randomized trial. AIDS 2010 ; 24(1) : 77-83.

## Interactions entre les ARV et les hypoglycémiantes oraux

Il n'y a pas dans cette classe de médicaments, de médicament inhibiteur ou inducteur enzymatique. Le risque d'interaction est donc dans le sens de l'effet des antiviraux sur les médicaments hypoglycémiantes [1].

### Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie orale

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Interactions connues
Biguanides	metformine	Urinaire sous forme inchangée Substrat transporteurs MATE-2 et OCT	Associer avec prudence aux médicaments néphrotoxiques. Concentrations de metformine x2 lors de l'association avec le dolutegravir, Envisager une diminution de posologie de metformine lors de la mise sous dolutegravir surtout en cas de diminution de la fonction rénale (risque accru d'acidose lactique) et surveillance renforcée de la glycémie. [2] Elvitegravir est un inhibiteur de MATE1 et peut augmenter les concentrations de metformine. Surveillance renforcée de la glycémie
Sulfamides hypoglycémiantes	glibenclamide	Métabolisme hépatique Via CYP2C9	Augmentation des concentrations avec antifongiques azolés (fluconazole, voriconazole) et diminution des concentrations avec les inducteurs (bosentan, rifampicine)
	gliclazide		
	glimépiride		
	glipizide		
Insulino sécréteurs. Méglitinides	répaglinide	Métabolisme hépatique CYP2C8+CYP3A (mineur). Substrat OATP1B1	+ Antifongiques azolés augmentation minime des concentrations + Gemfibrozil ou ciclosporine augmentation très importante des concentrations (par inhibition des CYP2C8 et OATP1B1) + Rifampicine diminution des concentrations
Inhibiteurs des l'alphaglucosidases	acarbose	Non absorbé	aucune
	miglitol	Urinaire sous forme inchangée	Au niveau de l'absorption de certaines molécules, mais sans conséquences cliniques
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP)-4	sitagliptine	80 % urines sous forme inchangée. CYP3A voie mineure	Interaction possible avec inhibiteurs puissants CYP3A en cas d'insuffisance rénale sévère
	vildagliptine	Hydrolyse ; pas d'implication des CYP	Peu probable
	saxagliptine	CYP3A et métabolite actif	Prudence avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (ritonavir et cobicistat) mais probablement conséquences cliniques faibles (balance entre modification substance mère et métabolite actif)
	linagliptine	Élimination principalement biliaire sous forme inchangée Substrat de la P-glycoprotéine P (Pgp)	Inhibiteur faible du CYP3A augmentation de l'AUC de la simvastatine 34 % + ritonavir AUCx2 (pertinence clinique ?) Ne pas associer aux inducteurs enzymatiques.



**Interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments du contrôle glycémique du diabète de type 2 administrés par voie SC**

Classe	Molécule	Voies d'élimination	Recommandations
Insulines	insuline	–	Interactions peu probables
Analogues du glucagon like peptide (GLP)-1	exénatide	rénale inchangée	
	liraglutide	–	

**Références :**

1. TORNIO A, NIEMI M, NEUVONEN PJ, BACKMAN JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents : pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. Trends Pharmacol Sci 2012 ; 33(6) : 312-22.
2. Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A Comprehensive Review of Drug-Drug Interactions with Metformin. Clin Pharmacokinet. 2015 ;54(8) :811-24.

### Interactions entre les ARV et les antidépresseurs

Les IP/r ou EVG/c sont susceptibles de modifier les concentrations des médicaments antidépresseurs. Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites à partir d'études réalisées chez les volontaires sains ou les interactions possibles en fonction des voies métaboliques des antidépresseurs. Le risque d'interaction avec les INNTI est probablement moindre et pourrait être due à leur effet inducteur enzymatique. Dans tous les cas, le traitement sera débuté par la dose la plus faible recommandée qui sera si nécessaire augmentée par palier. La posologie des antidépresseurs sera revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.

Antidépresseurs	Associations avec ritonavir ou cobicistat	Efavirenz, nevirapine ou etravirine	Rilpivirine, maraviroc, raltegravir, dolutegravir
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation des concentrations	Diminution des concentrations de clomipramine et imipramine Sans effets sur amitryptiline, désipramine, doxépine, nortryptiline, trimipramine	Sans effet
Inhibiteurs de la recapture de la serotonine	Augmentation des concentrations de citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, venlafaxine Diminution des concentrations de sertraline avec ritonavir, augmentation avec cobicistat. Diminution des concentrations de paroxétine (démonstré avec DRV/r)	Diminution des concentrations de citalopram, escitalopram, sertrailline et venlafaxine Sans effet sur fluvoxamine, fluoxetine, paroxétine et duoxétine	Sans effet
Autres antidépresseurs	Augmentation des concentrations de maproptiline, mirtazapine et miansérine	Diminution des concentrations de mirtazapine et miansérine Sans effet sur maproptiline	Sans effet

## Interactions entre les ARV et les analgésiques, drogues et traitements de substitution

Compte tenu des effets inhibiteurs et inducteurs des antiviraux, les interactions avec les médicaments analgésiques, les traitements de substitution et les drogues existent et peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables (par exemple, dépression respiratoire pour les morphiniques associés à des inhibiteurs de leur métabolisme) ou une diminution de l'efficacité (par exemple syndrome de manque avec méthadone lors de l'association avec les INNTI) [1-2].

↗ : augmentation des concentrations, si association aux inhibiteurs du CYP3A4 : ritonavir et cobicistat

↘ : diminution des concentrations si association aux inducteurs enzymatiques : INNTI (efavirenz, névirapine et à un moindre degré etravirine)

Aucune interaction anticipée avec rilpivirine, maraviroc, raltegravir et dolutegravir.

Médicaments	Voies métaboliques principales	Effet des antiviraux sur les médicaments associés
paracétamol	UGT principale	Peu probable et sans conséquence clinique
tramadol	CYP2D6 (principale-> métabolite actif), CYP2B6, CYP3A	Données limitées. ↗ possible si association aux inhibiteurs du CYP3A4
codéine	CYP2D6 (->morphine), CYP3A4, UGT	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
oxycodone	CYP3A4 (principale), CYP2D6	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
morphine	UGT	↘ avec INNTI inducteurs, peu de conséquences cliniques (titration)
fentanyl	CYP3A (principale)	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cannabis	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
cocaïne	Non CYP, CYP3A4 (mineure)	Peu probable
amphétamine	Inconnue (possiblement CYP2C)	Inconnu mais peu probable
kétamine	CYP3A, CYP2B6, CYP2C9	↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4
méthadone	CYP2B6, CYP3A4 (mineure)	↘ avec IP/r (-50 % LPV/r, moindre pour autres IP/r) et INNTI (-40-50 % EFV et NVP, -10 % ETV). ↘ avec rilpivirine chez certains patients Risque de syndrome de manque Cobicistat sans effet (pas d'effet inducteur enzymatique)
buprénorphine (B)	CYP3A mais norbuprénorphine (N) métabolite actif	↘ avec INNTI (-50 % B et -70 % N avec EFV et NVP). Risque de syndrome de manque ↗ si association aux inhibiteurs du CYP3A4 (x2 pour IP/r sauf +10 % LPV/r +30% EVG/c). ↗ toxicité

### Références :

1. Back D, 2nd global workshop on HCV therapy advances. Rome 2012.
2. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. Am J Manag Care 2011 ; S11 : S276-87.

## Interactions entre les ARV et les médicaments antiacides

Les médicaments antiacides sont susceptibles le plus souvent de diminuer les concentrations de certains médicaments associés par deux mécanismes :

- antiacides topiques par diminution de l'absorption : il est conseillé de décaler la prise d'au moins 2 h de tout médicament administré par voie orale associé à un traitement antiacide topique ; l'interaction avec les INI est dû à la présence de cations di- ou trivalents qui, par chélation, diminuent la biodisponibilité de l'INI ;
- les antiacides systémiques, antagoniste des récepteurs H2 (antiH2), cimétidine/ranitidine/famotidine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), oméprazole, lansoprazole... en modifiant le pH gastro-intestinal modifient l'absorption de certains médicaments, en modifiant leur solubilité. Leurs concentrations peuvent être modifiées par les médicaments inducteurs/inhibiteurs, mais la pertinence clinique est faible.

Le tableau ci-dessous résume les interactions décrites

↗ : concentrations augmentées

↘ : concentrations diminuées

Antiacides	IP/r	INNTI	INI	Autres ARV : INTI /Maraviroc
Antiacides topiques (à base de sels aluminium et magnésium)			Déconseillé avec raltégravir Administrer 2 h avant ou 6 h après le dolutégravir et 4h avant ou après l'elvitegravir	
Anti-H2	↘ atazanavir Dose la plus faible d'antiacide et administrer anti-H2 >10 h avant atazanavir toujours associé au ritonavir	↘ rilpivirine Prendre anti-H2 2 h avant ou 4 h après rilpivirine	Pas d'interaction significative avec elvitégravir/cobicistat et dolutégravir	Pas d'interaction
IPP	↘ atazanavir Association déconseillée en l'absence de ritonavir Administrer IPP 12 h avant atazanavir/r ↘ IPP par darunavir et tipranavir	↘ rilpivirine Association contre indiquée	↗ raltégravir Sans conséquence clinique  Pas d'interaction significative avec elvitegravir/cobicistat et dolutégravir	Pas d'interaction

### Interactions entre les ARV et les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5

Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 5 (PDE5) sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les dysfonctions érectiles (DE). Les PDE5 sont métabolisés par le CYP3A, il y a donc une augmentation de leurs concentrations lors de l'association avec les inhibiteurs puissants du CYP3A pouvant potentialiser leur toxicité. Les concentrations des inhibiteurs de PDE5 diminuent lors de l'association avec les INNTI inducteurs (efavirenz, nevirapine, etravirine). Envisager une augmentation de la dose de l'inhibiteur de PDE5 pour obtenir un effet thérapeutique.

Inhibiteurs de PDE5	Modifications pharmacocinétiques en présence de ritonavir ou cobicistat	Recommandations	
		HTAP	DE
sildénafil	AUC sildénafil x11 en présence de ritonavir ou cobicistat	Contre-indication	Ne jamais dépasser 25 mg toutes les 48h. Surveiller les effets indésirables
tadalafil	AUC tadalafil x>2 en présence ritonavir ou cobicistat	Patients sous IP/r, IP/c ou EVG/c : débuter avec tadalafil 20mg/j et augmenter la dose à 40 mg en fonction de la tolérance Patients sous tadalafil nécessitant IP/r, IP/c ou EVG/c : arrêter tadalafil 24 h avant l'initiation du traitement par IP/r, IP/c ou EVG/c, puis 7 jours après le début de l'IP/r, IP/c ou EVG/c, réintroduire tadalafil 20 mg, et augmenter à 40 mg en fonction de la tolérance	Débuter avec une dose de 5 mg Ne jamais dépasser 10 mg toutes les 72 h
vardénafil	AUC vardénafil X49 en présence ritonavir ou cobicistat	Contre-indication	Contre-indication chez les hommes > 75 ans Association déconseillée. Si traitement nécessaire, débuter par 2,5 mg toutes les 72 h

## Interactions avec les anticoagulants oraux et antiplaquettaires

Les antivitamines K (AVK – warfarine, fluindione et acenocoumarol) sont métabolisées par plusieurs voies enzymatiques (CYP2C, CYP3A, etc.) pouvant être induites ou inhibées par les antirétroviraux et fortement liés aux protéines plasmatiques. Un suivi régulier de l'INR est recommandé lors de la mise sous traitement d'un patient sous antirétroviraux inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

Il y a peu de données avec les nouveaux anticoagulants oraux (NACO – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ...). En l'absence de paramètre biologique pour suivre leur efficacité, et d'antagoniste utilisable en cas de surdosage, leur utilisation doit être extrêmement prudente, voire déconseillée et les AVK doivent être privilégiés.

Les interactions avec raltegravir et dolutegravir sont peu probables.

	Association à ritonavir ou cobicistat	INNTI (efavirenz, nevirapine, etravirine, rilpivirine)
warfarine et autres AVK (CYP1A2, CYP3A, CYP2C9)	Augmentation ou diminution des concentrations de warfarine ou autres AVK. DRV/r -> diminution AUC de S-warfarine de 21 % EVG/c -> diminution des concentrations Suivi régulier de l'INR en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt d'un IP/r ou de EVG/c	Augmentation ou diminution des concentrations de warfarine ou autres AVK avec efavirenz et névirapine. Suivi régulier de l'INR et adapter la dose d'AVK Augmentation possible des concentrations avec l'etravirine
rivaroxaban	AUC x2,5 en présence de ritonavir. Association contre indiquée	Possible diminution des concentrations avec névirapine, efavirenz ou etravirine.
dabigatran	Pas de données, mais augmentation des concentrations lors de l'association à des inhibiteurs de la P-gp Augmentation (X2) des concentrations avec cobicistat-> association non recommandée	Possible augmentation des concentrations avec etravirine ou rilpivirine (inhibiteur Pgp) Efavirenz, nevirapine, sans effet
Apixaban (CYP3A,	Augmentation des concentrations par inhibition CYP3A et Pgp. Association contre indiquée	Possible diminution des concentrations avec névirapine, efavirenz ou etravirine. Rilpivirine probablement sans effet
clopidogrel	Diminution de formation du métabolite actif par le ritonavir ou le cobicistat. Association non recommandée	Augmentation de formation du métabolite actif par efavirenz et nevirapine. Surveillance des effets indésirables. Inhibition possible de la formation du métabolite actif avec etravirine (inhibition du CYP2C19). Association à éviter. Rilpivirine sans effet



## Interactions autres

### **Corticoïdes inhalés**

Une augmentation des concentrations systémiques de budesonide et fluticasone métabolisés par le CYP3A4 a été décrite lors de l'association avec les IP/r, et est très probable avec le cobicistat. L'association est donc déconseillée pour éviter la survenue d'effets indésirables d'une corticothérapie avec syndrome de Cushing et insuffisance surrénalienne à l'arrêt. Si des corticoïdes inhalés sont nécessaires, il conviendra de privilégier beclométhasone.

### **Jus de pamplemousse**

Le jus de pamplemousse par son effet inhibiteur du CYP3A et de la Pgp est susceptible d'augmenter les concentrations des ARV métabolisés par le CYP3A4 (ex. : rilpivirine, maraviroc, IP/r...) ou substrat de la P-gp mais l'intensité de l'interaction peut varier d'un ARV à l'autre et par conséquent la répercussion clinique sera également plus ou moins importante. De plus, l'intensité de l'interaction est variable selon les préparations et marques de jus. D'une manière générale, le jus de pamplemousse est déconseillé avec les ARV mais peut être discuté au cas par cas selon la trithérapie utilisée (ex. : pas ou peu d'impact sur les INTI, raltégravir, dolutégravir).

### **Médicaments métabolisés par le CYP3A et à faible marge thérapeutique contre-indiqués avec les inhibiteurs puissants (ritonavir et cobicistat)**

*Médicaments cardiovasculaires :*

Amiodarone

*Médicaments du SNC :*

Pimozide, midazolam, triazolam

*Autres médicaments :*

Dérivés de l'ergot de seigle

Alfuzosine

Salmeterol (par voie systémique)

Cisapride (non disponible en France)

Colchicine

### **Référence :**

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Version octobre 2017. <http://aidsinfo.nih.gov/contentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Mise à jour : **mars 2018** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <https://cns.sante.fr>

## Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine

(mise à jour 21 septembre 2015, d'après RCP et recommandations US d'avril 2015\*)

Médicament et posologie recommandée pour une clairance de la créatinine $\geq 50$ mL/min	Si nécessaire, adaptation de posologies recommandées			
Abacavir 600 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Emtricitabine 200 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 200 mg/48h	<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 200 mg/72h	<b>HD</b> 200 mg après chaque séance
Lamivudine 300 mg/24 h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 150 mg/24h	<b>Clcr 15-29 mL/min</b> 150mg puis 100mg/24h	<b>Clcr 5-14 mL/min</b> 150mg puis 50mg/24h	<b>&lt;5mL/min ou HD</b> 50 mg puis 25 mg/24h ou 25 mg en fin de séance HD
TénofovirDF 300 mg/24h	<b>Clcr 30-49 mL/min</b> 300 mg/48h	<b>Clcr 10-29 mL/min</b> 300mg 2fois/sem	<b>Clcr &lt;10 mL/min</b> Non recommandé	<b>HD</b> 300 mg tous les 7 jours après une séance
Zidovudine 300mg/12h	Pas d'adaptation de posologie		<b>Clcr &lt;15 mL/min</b> 300 mg/24h	<b>HD</b> 300 mg après chaque séance
Efavirenz, névirapine, étravirine, rilpivirine	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Inhibiteurs de protéase	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Raltegravir 400 mg/12h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
Dolutegravir 50 mg/24h	Pas d'adaptation de posologie nécessaire			
<b>Coformulations posologie 1 cp/24h</b> <b>Sauf indications contraires, non recommandées si clairance de la créatinine &lt;50 mL/min</b>				
Abacavir+lamivudine	Dissocier pour adapter la posologie de lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus			
TénofovirDF+emtricitabine	<b>Clcr mL/min 30-49</b> 1cp/48h	<b>Clcr &lt;30 mL/min ou HD</b> : forme combinée non recommandée Administer séparément emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz+tenofovirDF+emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine	Dissocier et adapter les posologies de tenofovir et emtricitabine selon les recommandations ci-dessus			
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine Non recommandé si DFG<70mL/min	Arrêt si DFG<50mL/min			
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	Dissocier et adapter les posologies de lamivudine selon les recommandations ci-dessus			

Clcr=clairance de la créatinine ; HD=hémodialyse ; DFG=débit de filtration glomérulaire

\*Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, annexe B, tableau 7, pages 14 à 20 : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

Mise à jour : **septembre 2015** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>